

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N° 171

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marc JOST

Né le 18 Juillet 1913, à Strasbourg (Bas-Rhin).

Présentée et soutenue publiquement le... 5 JUIN 1944 10..

PRINCIPE
DE
DOSAGE ÉLECTROSTATIQUE
DES AÉROSOLS

APPLICATIONS
A LA THÉRAPEUTIQUE TRANSPULMONAIRE

Travail de la Clinique Thérapeutique de l'Hôpital Saint-Antoine
et de l'Institut de Thérapeutique

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **JOST.**

Prenom : **Marc.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

JOST (Marc). — Principe de dosage électrostatique des aérosols. Applications à la thérapeutique transpulmonaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p., 11 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

JOST (Marc). — Principe de dosage électrostatique des aérosols. Applications à la thérapeutique transpulmonaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p., 11 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

JOST (Marc). — Principe de dosage électrostatique des aérosols. Applications à la thérapeutique transpulmonaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p., 11 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

JOST (Marc). — Principe de dosage électrostatique des aérosols. Applications à la thérapeutique transpulmonaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p., 11 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marc JOST

Né le 18 Juillet 1913, à Strasbourg (Bas-Rhin).

Présentée et soutenue publiquement le 19..

PRINCIPE
DE
DOSAGE ÉLECTROSTATIQUE
DES AÉROSOLS

APPLICATIONS
À LA THÉRAPEUTIQUE TRANSPULMONAIRE

Travail de la Clinique Thérapeutique de l'Hôpital Saint-Antoine
et de l'Institut de Thérapeutique

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Justin BEZANÇON.
Technique opératoire	MOULONGUET.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLÉRY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	BROCQ.
	OUENU.
Clinique ophtalmologique	MONDOR.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchement	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	GIROUD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAT	Pathologie médicale.
N.	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
N.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Rager)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	RENARD	Ophthalmologie.
DEGREZ (H.)	Physique.	RICHET	Physiologie.
DESOILLE	Médecine légale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.		
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
LE LORIER	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	

M.

ECALLE Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.

LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Je prendrai toujours pour exemple
sa vie de droiture et de dévouement
et son extraordinaire érudition, dont
il n'a cessé d'étendre les horizons, sans
égard pour les vanités sociales, ne s'at-
tachant qu'au problème de la connais-
sance exacte des choses.*

A MA FEMME

*Dont l'affection et le dévouement me
sont une aide précieuse quotidienne.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de ma
tendresse et de mon attachement.*

A MA FILLE CHRISTIANE

A MES FRERES

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL LEOPOLD BELLAN DE PARIS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de clinique thérapeutique à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et qui a bien voulu nous autoriser à poursuivre ce travail dans son service et dans les Laboratoires de l'Institut de Thérapeutique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très vive reconnaissance pour les conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DOGNON

Professeur de Physique
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous éclairer de sa haute compétence dans la réalisation de la partie physique de cette thèse. Il nous a autorisé à construire les appareils utilisés dans ce travail au Laboratoire de Physique de la Faculté.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ DESMAREST

Chirurgien des Hôpitaux
Chirurgien en Chef de l'Hôpital Léopold Bellan
Officier de la Légion d'Honneur

Qui n'a cessé de nous entourer de sa confiance et de sa sollicitude. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement clinique qu'il a bien voulu nous donner pendant l'année d'internat passée dans son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LERICHE

Professeur au Collège de France
Chirurgien de l'Hôpital Américain de Neuilly

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre vive gratitude pour l'enseignement malheureusement trop bref qu'il nous a donné dans son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE

Professeur de Clinique Pédiatrique à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a clairement et solidement enseigné la médecine infantile et dont nous apprécions chaque jour le sens clinique subtil et nuancé.

Sentiments de très vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LENEGRÉ

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine

En reconnaissance de l'enseignement reçu dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a initié à la séméiologie
médicale pendant l'année passée dans
son service.*

Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COTTET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique

*Qui a bien voulu nous guider de ses
précieux conseils au cours des divers
tâtonnements de ce travail et nous
faire bénéficier de sa grande expé-
rience en matière de médecine expéri-
mentale.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre profonde reconnais-
sance.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS E. ET H. BIANCANI

Electro-radiologistes de l'Hôpital Léopold Bellan

*Qui ont bien voulu nous initier à
l'étude des Aérosols, nous communi-
quer leurs travaux sur ce sujet et nous
montrer les applications cliniques de
cette thérapeutique à laquelle ils ont
si largement contribué.*

A MESSEURS LES DOCTEURS :

**DENET, FERRIER, GIROUX, GUILLAUME, LANCE,
LENORMAND, LIEGE, MARTINY, POLONY,
ROUSSEL, DE L'HÔPITAL LEOPOLD BELLAN**

AVANT-PROPOS

APERÇU HISTORIQUE

La Thérapeutique transpulmonaire remonte à une date extrêmement reculée, et se rencontre déjà dans l'antiquité gréco-romaine sous la forme d'administration par les voies respiratoires de vapeurs sulfureuses provenant de sources thermales.

Ces méthodes furent reprises par les grandes stations thermales pour le traitement des affections pulmonaires, à l'instigation de SALES-GIRONS qui employait déjà un fin brouillard.

Mais ces méthodes ne reposaient que sur l'empirisme clinique et rien ne démontrait, d'une façon certaine, le passage transpulmonaire des substances administrées.

De même, les méthodes permettant l'inhalation de médicaments en solution ou en suspension grossièrement pulvérisées ne faisaient pas la preuve de leur pénétration intra-alvéolaire.

Il faut en venir à l'étude des aérosols proprement dits pour arriver à la réalité de la pénétration de substances médicamenteuses dans le parenchyme pulmonaire, ce qui permet d'attribuer au poumon une fonction d'absorption autre que l'absorption gazeuse, à côté des fonctions d'élimination déjà connues de cet organe.

Des travaux isolés, qui n'eurent pas un grand retentissement, peuvent se rencontrer sur cette question dès le début du vingtième siècle. Ainsi HEYRING a démontré en 1906, d'une façon irréfutable, que des médicaments venaient franchir la barrière alvéolaire quand ils étaient administrés sous forme de gouttelettes suffisamment fines. Il est probable que d'autres travaux antérieurs aboutissent aux mêmes conclusions. Quoiqu'il en soit, une floraison extrêmement variée de travaux a vu le jour dans les trente dernières années sur les propriétés des fines particules et en particulier sur leur rôle dans les voies aériennes.

Ce fut d'abord l'application de l'air inonisé à l'homme malade à des fins thérapeutiques qui retint l'attention des chercheurs. CASPARI et ASCHKINASS émirent les premiers l'hypothèse de l'action des ions atmosphériques sur l'organisme, et rattachèrent le mal des montagnes à l'excès d'ions positifs existant dans les hautes altitudes. On s'aperçut ensuite du rôle biologique de l'ionisation négative, avec SOKOLOV, TCHIJEVSKY et VASSILIEV, qui montrèrent notamment que l'air ionisé négativement stabilise la phase de dispersion du sang, tandis que l'air chargé positivement baisse la stabilité des colloïdes du sang. L'ionisation négative provoque également des réactions respiratoires de traduisant par une augmentation ou une diminution du nombre des mouvements respiratoires. Ainsi a pu s'élaborer la théorie de l'électro-échange pulmonaire de TCHIJEVSKY et qui consiste à faire jouer un rôle physiologique normal ou pathologique aux ions atmosphériques positifs et négatifs apportés par la respiration jusqu'au niveau de l'alvéole pulmonaire. Il y aurait donc une véritable fonction de régulation de l'état électro-chimique des colloïdes du sang, qui s'ajouterait aux fonctions d'assimilation ou d'élimination déjà connues du poumon.

Ainsi l'air respiré contient des aérosols capables de

franchir la paroi alvéolaire et d'agir sur l'hydrosol constitué par le système colloïdal du sang, la surface cellulaire étant chargée électro-négativement selon les données de MICHAELIS.

*
**

Un autre chapitre s'est ouvert plus récemment sur l'action des aérosols microbiens, en particulier avec les travaux de TRILLAT. Si la contagion par l'intermédiaire des poussières n'est plus considérée comme un facteur important de transmission, après les travaux de CALMETTE sur l'innocuité relative de l'inhalation de poussières sèches de bacilles tuberculeux, il n'en reste pas moins vrai que sous la forme d'aérosols la contagion tuberculeuse a pu être reproduite expérimentalement. L'inhalation de particules microbiennes acqueuses ou de virus filtrants en suspension dans l'air peut donc être pathogène. TRILLAT a pu constater que dans l'air desséché la transmission des maladies n'a lieu qu'à des doses élevées d'émulsion; que dans l'air saturé d'humidité et additionné de gaz-aliments la dose mortelle d'émulsion microbienne est notablement inférieure aux doses mortelles nécessaires par injection. Il est d'ailleurs possible de tenir compte, à titre rétrospectif, des facteurs d'humidité et de température ayant présidés à l'éclosion des grandes épidémies historiques, et de trouver par ce moyen une explication possible de leur survenue.

En bref, les aérosols jouent un rôle indéniable dans la transmission des maladies contagieuses et ces considérations ont conduit les chercheurs à les utiliser à titre prophylactique et thérapeutique.

A ces travaux on peut comparer ceux de W. STORM VAN LEUWEN sur les allergènes de climat et leur action sur l'asthme. Claude BERNARD déjà s'est attaché à l'étude des miasmes des anciens auteurs et les considérait comme

des émanations d'origine organique, végétales ou animales, donc des substances réelles capables de gagner le tissu pulmonaire et de déclencher dans l'organisme une crise de dyspnée paroxystique sur un terrain sensibilisé à ces allergènes. / ,

*
**

Enfin depuis une quinzaine d'années, dans les différents pays du monde, l'étude des aérosols médicamenteux a suscité une riche moisson de travaux, ayant d'abord pour but de rendre irréfutable la pénétration des aérosols dans les alvéoles pulmonaires et le passage de leurs constituants dans l'économie. Ensuite, les différents auteurs qui ont abordé ces problèmes se sont attachés à l'action pharmacodynamique de certains aérosols médicamenteux; à l'étude des propriétés physico-chimiques des micro-brouillards et des réactions parenchymateuses déterminées par leur administration.

On ne saurait mentionner ces travaux sans citer les noms de BIANCANI et DELAVILLE d'une part, et de DAUTREBANDE, PHILIPPOT, STALPORT, NOGAREDE et DUMOULIN, d'autre part qui ont conduit l'étude des aérosols médicamenteux sur un terrain expérimental et clinique du plus haut intérêt.

INTRODUCTION

LE DOSAGE DES AÉROSOLS POSITION DU PROBLÈME

Les travaux antérieurs ont montré que la voie aérogène, et même la voie transpulmonaire, étaient des voies actives d'absorption des substances médicamenteuses. Le parenchyme pulmonaire peut donc être considéré comme une voie normale d'introduction des médicaments, mais pour que cette voie acquière un droit de cité indiscutable en thérapeutique, encore faut-il qu'elle fasse la preuve de sa supériorité dans un nombre de cas plus ou moins étendus, étant donné que l'administration d'aérosols nécessite un appareillage spécial et coûteux.

Des considérations extrêmement diverses peuvent permettre d'affirmer la prépondérance de la voie transpulmonaire sur les autres voies de pénétration des médications dans l'organisme.

Ainsi, il paraît infiniment séduisant pour l'esprit d'administrer par le poumon les substances destinées à combattre les affections pulmonaires. MASCAGNI, déjà, a pu écrire : « Si jamais on trouve un remède contre les maladies de poitrine, c'est par les voies respiratoires qu'il devra pénétrer dans l'organisme du malade ». Il n'est donc pas douteux que les investigations cliniques et expérimentales devront s'orienter vers l'étude de l'influence

des aérosols en tant que facteur local pour déterminer, soit l'intérêt de la thérapeutique *in situ*, soit les modifications vasculo-neurotiques de la ventilation pulmonaire, soit enfin les facteurs propres de sensibilisations rencontrées au niveau du parenchyme pulmonaire.

A côté de ce facteur local, il n'est pas moins digne d'intérêt, de préciser la supériorité de la voie transpulmonaire pour le traitement d'affections non pulmonaires. Ainsi, il peut être intéressant de rechercher dans quelle mesure la voie aérogène est susceptible de conduire à une pénétration continue de substances médicamenteuses réalisant une concentration constante dans l'organisme sans entraîner de lésions alvéolaires, bronchiolaires ou bronchiques.

La voie transpulmonaire pourrait aussi réaliser une véritable perfusion transartérielle continue ou discontinue, entraînant les substances actives directement dans la grande circulation, ce qui leur permettrait d'exercer leur action pharmacodynamique avant de rencontrer la barrière hépatique. Toutes les substances inactivées au niveau du foie sont donc susceptibles de constituer une indication de l'administration pulmonaire.

Enfin, les études comparatives établissant l'activité d'un médicament, en fonction de la voie d'introduction, pourraient peut-être révéler des activités ou des propriétés nouvelles de substances portées à des dimensions comparables, dans une certaine mesure, à celles des colloïdes et présentant une charge statique positive ou négative.

Mais toutes ces investigations ne peuvent conduire à faire adoper la voie transpulmonaire en thérapeutique, que si elles nous permettent d'évaluer la quantité de substances médicamenteuses retenues par le malade. Il est bien évident que l'administration transpulmonaire employée comme vecteur local du médicament, ou comme procédé de concentration constante du médicament dans

l'organisme, ou comme protection du médicament contre la destruction hépatique, ou enfin comme génératrice de propriétés nouvelles du médicament, ne pourra s'imposer en clinique que si elle permet de réaliser une posologie connue et efficace de ces différentes indications de l'aérosolothérapie.

Aussi bien, nous paraît-il utile d'étudier les différents procédés pouvant conduire au dosage des aérosols.

Nous examinerons d'abord les travaux déjà réalisés sur ce sujet, avec des micro-brouillards de qualité très différente, et poursuivis dans divers pays, depuis une quarantaine d'années.

Nous exposerons ensuite les résultats de nos recherches qui nous ont conduit à proposer un principe électrostatique de dosage des aérosols.

CHAPITRE I

DOSAGES BIOLOGIQUES RÉALISÉS DANS DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

Nous rapporterons les résultats obtenus par DAUTREBANDE et ses collaborateurs d'une part, et par Robert TIFFENEAU d'autre part, qui ont eu avant tout pour but d'étudier l'action pharmacodynamique de certains aérosols, et qui apportent une contribution au problème quantitatif de l'administration transpulmonaire.

Notre intention n'est nullement de donner un tableau exhaustif de tous les travaux ayant trait aux réactions biologiques déterminées par l'inhalation d'aérosols, mais bien de relever dans les études antérieures celles qui s'adressent au problème du dosage des aérosols.

1°) TRAVAUX DE DAUTREBANDE ET DE SES COLLABORATEURS.

Depuis l'année 1939, Lucien DAUTREBANDE et ses collaborateurs, PHILIPPOT, CHARLIER, STALPORT, DUMOULIN et NOGAREDE, ont publié toute une série de travaux concernant l'action pharmacodynamique des aérosols.

Ces chercheurs ont été amenés à réaliser un dosage biologique chez l'homme et chez le chien du pouvoir

pneumodilatateur de dix substances orthosympathicométriques en estimant les variations du volume pulmonaire consécutives à l'inhalation de dix litres d'air chargé d'une quantité identique d'aérosols. Ils ont utilisé l'appareillage de GAUCHARD (générateur TECO, à Liège) et étudié les substances suivantes : benzédrine; éphédrine; sympatol néosynéphrin; véritol; suprifène; adrénaline; aleudrine, corbasil; ariline.

Le sujet est mis au repos; il respire en circuit clos, l'anhydride carbonique expiré est absorbé par une boîte à chaux sodée et l'oxygène métabolisé est remplacé automatiquement. Les mouvements inspiratoires et expiratoires sont enregistrés au kimographe. Ces auteurs remplacent alors les dix litres d'air du volume initial par dix litres d'air chargés d'aérosols. Ce procédé permet donc l'évaluation quantitative, par dosage biologique, des variations volumétriques et par conséquent celle du pouvoir pneumodilatateur de la substance étudiée. Dans ces conditions, l'homologue isopropylique de l'adrénaline (ou aleudrine) apparaît doué du pouvoir pneumodilatateur le plus considérable.

Cette expérimentation permet de faire agir successivement sur les poumons des substances antagonistes, ou des doses antagonistes d'un même produit.

Les auteurs ont ensuite montré que la dispersion de diverses substances pharmacodynamiques administrées par voie aérienne pendant un temps suffisamment long permettrait la résorption transpulmonaire de tous les médicaments utilisés. Ils ont montré d'autre part que si on limitait le temps de pénétration des aérosols, la résorption intra-artérielle ne se produisait pas, et qu'il était dès lors possible d'agir exclusivement sur le territoire pulmonaire, sans déterminer de phénomènes secondaires. Pour obtenir ce résultat, il suffit de faire faire au sujet 1 à 5 inspirations profondes, en recourant à des substances

pneumoconstrictrices ou pneumodilatatrices. Les modifications volumétriques provoquées par une même substance peuvent alors s'opposer selon la durée de l'inhalation. Ainsi quelques inspirations profondes de phénylaminopropane (spécialisé sous les divers noms de : Benzédrine; Actédron; Ortédrine et de Sympamine) aboutissent à un effet pneumodilatateur intense. Mais si l'inhalation est de longue durée, il y a pneumoconstriction qui entraîne de la tachypnée et de la surventilation. Ce phénomène d'inversion se retrouve par l'ingestion de la même substance. Aux petites doses, l'ingestion de phénylaminopropane détermine un approfondissement et un ralentissement des mouvements thoraciques avec diminution de la ventilation horaire et meilleure utilisation de l'air inspiré, c'est-à-dire, un effet pneumodilatateur comparable à celui obtenu par l'inhalation d'aérosol pendant une courte durée. Aux fortes doses les réactions respiratoires s'inversent.

*
**

Cette expérimentation permet donc une évaluation comparative des modifications produites sur les différents facteurs de la ventilation pulmonaire; elle permet surtout de préciser l'action biphasique de certaines substances en fonction des doses administrées, et montre que cette action biphasique se manifeste par la voie aérogène comme par la voie buccale.

II) TRAVAUX DE ROBERT TIFFENEAU.

Robert TIFFENEAU a procédé, il y a un an environ, à un dosage biologique en comparant les effets hypertenseurs de l'adrénaline administrée au chien par inhalation à ceux observés par injection intra-veineuse lente et continue chez le même animal.

Il emploie une solution d'adrénaline à 1 ou 2 %; et choisit un animal sensible à l'action de l'adrénaline ou sensibilisé par la cocaïne ou par l'atropine et dont l'état pulmonaire est satisfaisant comportant une fréquence et une amplitude normale des mouvements respiratoires.

L'effet hypertenseur s'observe, dans tous les cas, si ces conditions sont bien remplies, environ une à deux minutes après le début de l'inhalation; il se produit parfois une faible hypotension passagère (0,5 à 1 cm. de mercure) puis une ascension de la pression qui demeure ensuite en plateau si l'hypertension n'est pas trop élevée. L'arrêt de l'inhalation entraîne une baisse assez rapide de la pression, qui revient à sa valeur initiale souvent après avoir présenté une légère hypotension.

L'auteur constate que si l'élévation de tension est moins brutale par inhalation que par voie parentérale, aussi est-elle plus durable. Cette remarque est intéressante quant à l'activité nouvelle que peuvent avoir les substances administrées sous la forme de micro-brouillards.

*
**

L'évaluation du taux de pénétration transpulmonaire des aérosols d'adrénaline est obtenu en comparant quantitativement les deux modes d'administration : inhalation et perfusion veineuse. La quantité d'adrénaline inhalée par minute est égale au quotient de la teneur en litre (soit 0,3 mg. par litre) par le volume respiratoire de l'animal (environ 1 à 2 litres par minute chez le chien chloralosé). Puis on recherche, par tâtonnements successifs, quel doit être le taux d'une solution d'adrénaline en perfusion continue pour obtenir un effet comparable sur l'élévation de la pression artérielle.

Dans ces conditions, le rendement, c'est-à-dire le pourcentage de l'aérosol ayant pénétré dans l'organisme,

oscille entre 10 et 20 pour 100, sans jamais dépasser ce dernier chiffre.

Mais l'auteur a constaté qu'une certaine quantité d'adrénaline était altérée du fait de sa fine dispersion.

*
**

Ces résultats sont extrêmement importants et permettent en particulier de connaître les conditions expérimentales de l'administration de l'adrénaline par inhalation conduisant à des résultats comparables entre eux. Et lorsque d'autres méthodes de dosages viendront établir les lois générales régissant la qualité et la quantité d'un aérosol pour un sujet placé dans des conditions données, il sera très intéressant de les comparer aux résultats précédents.

III) INTERET DES DOSAGES BIOLOGIQUES.

Il convient de remarquer que les méthodes de dosages biologiques ne peuvent nous renseigner sur la quantité de substance active absorbée par le poumon que dans la mesure où l'on admet l'égalité de l'activité d'une substance donnée administrée par voie intra-veineuse et par voie d'aérosols. Ces dosages supposent donc résolu le problème de savoir si l'activité physiologique d'un médicament sous la forme aérosol est la même que sous une autre forme d'introduction dans l'organisme. Là encore, il convient d'attendre d'autres travaux employant d'autres méthodes. Robert TIFFENEAU constate d'ailleurs qu'une certaine quantité d'adrénaline était altérée du fait de sa fine dispersion, ce qui tendrait déjà à faire intervenir une modification de l'activité du produit employé.

Cette modification se fait-elle toujours dans le sens négatif ? Se produit-elle avec toutes les substances em-

ployées ? Est-elle liée à la constitution chimique ? Aux propriétés physiques de la substance employée ? Est-elle en relation avec le véhicule employé ? Varie-t-elle avec la dimension des particules ? Les méthodes de dosages biologiques ne semblent pas être en mesure de répondre à ces questions, mais sont toutefois susceptibles de nous renseigner globalement sur l'activité physiologique efficace déterminée dans l'organisme par l'administration d'un aérosol à une concentration connue pendant l'unité de temps.

CHAPITRE II

DOSAGES CHIMIQUES RÉALISÉS DANS DES TRAVAUX ANTÉRIEURS (Répartition pondérale des aérosols dans le parenchyme pulmonaire et dans d'autres organes)

Nous rapportons dans ce chapitre les travaux de P. SPOTO, et les recherches inédites que nous ont obligeamment communiqué Jean COTTET et D. BARGETON.

I) TRAVAUX DE P. SPOTO :

Cet auteur s'est attaché, de 1930 à 1932, à montrer la pénétration au delà du larynx de substances médicamenteuses « nébulisées » (notamment l'huile iodée, l'huile d'olive colorée par le soudan III, des solutions de bleu de méthylène et l'argent colloïdal).

Il étudie ensuite le problème de la quantité de substance active susceptible de se fixer dans le poumon, et s'efforce de déterminer l'influence de la position de l'animal sur la répartition des particules nébulisées au niveau des différents obstacles broncho-pulmonaires.

SPOTO pense avoir résolu ce problème par une technique expérimentale chez l'animal, qui lui permet d'effec-

tuer des dosages chimiques et d'établir ainsi la quantité de particules déposées dans les différents territoires aérogènes.

Ces travaux présentent un réel intérêt quant au problème quantitatif soulevé par l'administration des médicaments par la voie transpulmonaire.

Mais l'auteur, qui est bref sur l'appareillage utilisé, signale avoir obtenu des résultats comparables entre eux avec le nébulisateur de Siegle et avec un pulvérisateur à canule longue et recourbée allant jusqu'à l'orifice antérieur du larynx. Il n'est donc pas douteux qu'il employait de grosses particules.

SPOTO administre une solution à 0,432 % d'argent colloïdal sous la forme « nébulisée » à un chien ou à un lapin et sacrifie l'animal une demi-heure après l'expérience pour procéder à une autopsie. Il pratique ensuite l'examen macroscopique des pièces et réalise un dosage chimique de l'argent exprimé en gramme d'argent par gramme de parenchyme pulmonaire desséché.

Pour déterminer l'influence de la position de l'animal sur le coefficient de fixation du médicament, il place l'animal successivement en décubitus ventral, dorsal, latéral droit et gauche, et en position verticale.

A l'examen macroscopique, la bouche, l'arrière-bouche, le pharynx, la face supérieure des cordes vocales sont complètement noirs; il existe des stries noires mêlées à des mucosités sur la glotte; ces stries se raréfient au fur et à mesure que l'on se rapproche de la bifurcation trachéale et disparaissent dans les bronches. Dans un certain nombre d'expériences, on constate la présence de tâches de la grosseur d'un grain de mil localisées surtout dans les régions supérieures du poumon.

Le tableau récapitulatif suivant montre que la quantité de substance qui pénètre jusqu'au poumon repré-

sente une faible fraction de la quantité de substance nébulisée :

Numéro de l'expérience	Quantité d'aérosol nébulisé	Quantité d'aérosol retrouvée dans la totalité du poumon	Pourcentage d'argent nébulisé retrouvé dans le poumon
N° 1	0,864 g.	0,00545	0,63 %
N° 2	0,864 g.	0,0009	0,10 %
N° 3	0,864 g.	0,00135	0,15 %
N° 4	1,728 g.	0,00695	0,40 %
N° 5	1,728 g.	0,00157	0,090 %
N° 6	1,728 g.	0,00217	0,12 %
N° 7	1,728 g.	0,0006	0,035 %
N° 8	1,728 g.	0,00895	0,52 %
N° 9	1,728 g.	0,00385	0,22 %

Ces chiffres indiquent une variation du pourcentage d'argent fixé par le poumon allant d'un minimum de 0,035 % à un maximum de 0,630 %. Dans ces 9 expériences, la variabilité du taux de fixation oscille entre 1 et 18. La moyenne de ces expériences se chiffre à 0,252 %, soit environ un peu moins de 3 pour 1000 de la quantité administrée.

Spoto considère la paroi alvéolaire comme une membrane dialysante et comme un ultra-filtre qui laisse passer les cristaalloïdes et qui retient et précipite les colloïdes.

*
**

En supposant, comme le fait l'auteur, que l'argent s'est déposé sur le poumon et qu'il n'a pas pénétré dans la circulation générale, on remarque qu'une proportion très faible seulement des particules arrive jusqu'au niveau des alvéoles, environ 3 pour 1000, et que la position de l'animal ne retient pas sur la fixation pulmonaire. D'autre part, la fixation se fait de façon irrégu-

lière dans les différents territoires du poumon et le taux d'argent déposé est d'autant plus élevé que l'on se trouve plus près de la bifurcation des bronches souches.

Mais le procédé de nébulisation employé par l'auteur déterminait avant tout un dépôt bronchiolaire des substances nébulisées, comparables, dans une certaine mesure seulement aux aérosols obtenus avec les appareils actuels.

*
**

II) TRAVAUX DE JEAN COTTET ET D. BARGETON :

Ces auteurs se sont servi de l'appareillage de BIANCANI-DELAVILLE et ont d'abord effectué un dosage de la quantité d'Amidosol (solution de para-aminophénylsulfamide à 25 %) débitée en une heure par la méthode de différence; avec le débit minimum indiqué sur le manomètre de l'appareil, la quantité de sulfamide qui manque au bout d'une heure est de 0,248 g.; avec le débit maximum, elle est de 1,554 g.

Ils ont alors placé 2 rats dans une atmosphère d'aérosols, l'appareillage fonctionnant avec le débit maximum, pendant une durée d'une heure; deux autres rats ont été placés dans les mêmes conditions l'appareil fonctionnant avec le débit minimum.

Voici la quantité de 1162 F retrouvée dans les poumons, le foie et le rein des animaux en expérience, en milligrammes par cent grammes de viscère :

	Poumon	Foie	Rein
Débit minimum	1	0,75	1,24
	0,9	0,81	0,58
Débit maximum	1,4	0,87	0,66
	1	0,90	0,81

Les auteurs ont alors effectué des dosages semblables chez un groupe de rats placés dans les mêmes conditions, après des temps variables d'inhalation de sulfamides. Les tableaux suivants nous montrent que la substance active ne s'accumule pas dans le poumon, et qu'il se produit une absorption transpulmonaire active. La concentration d'une substance active *in situ* au niveau du parenchyme pulmonaire apparaît donc comme à peu près impossible à réaliser.

Durée de l'inhalation	mg. pour 100 gr. de poumon	mg. pour 100 gr. de rein	mg. pour 100 gr. de foie.
10 minutes	0,6	1,4	0,45
30 »	0,85	1,45	0,45
60 »	1,30	1,5	0,80
90 »	1,25	0,5	0,70
150 »	1,70	1,35	1,35
180 »	0,47	1,75	1,15
Arrêt de l'inhalation			
60 » après	1,25	1,65	2,3

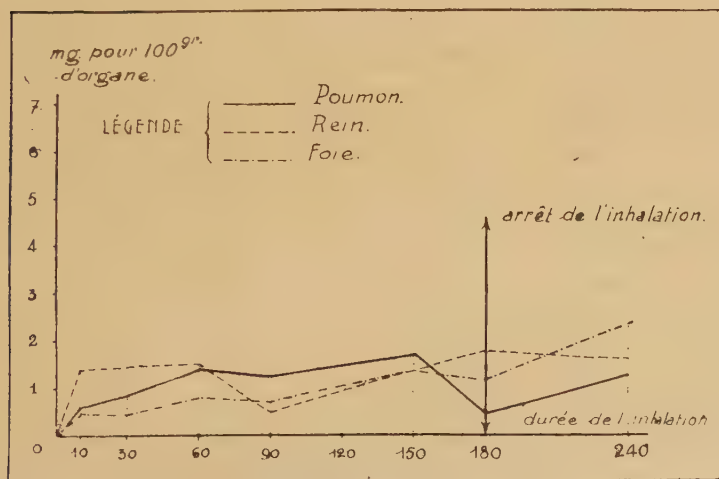


FIGURE 1

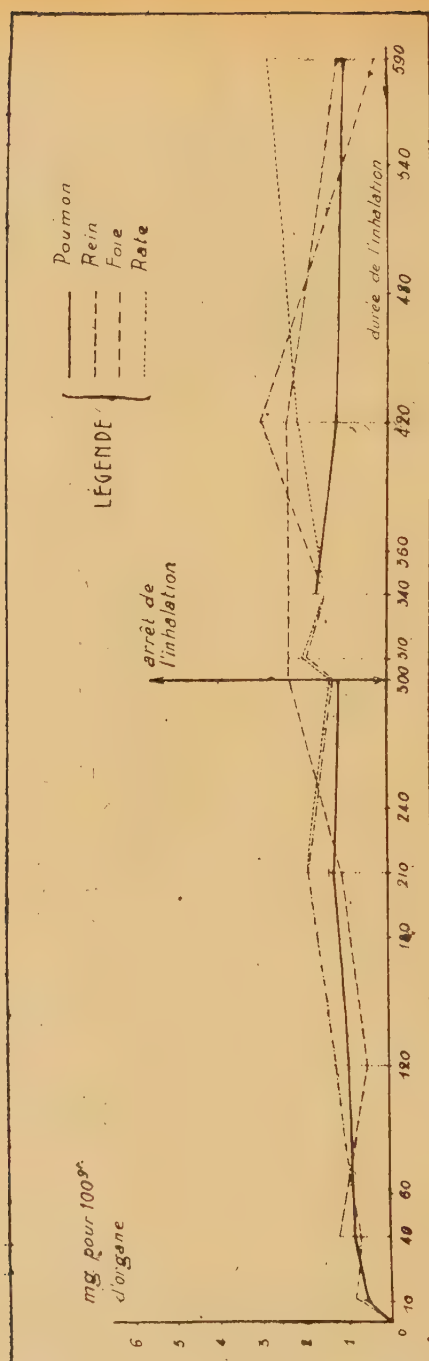


FIGURE 2

Une deuxième expérience apporte les résultats suivants :

Durée de l'inhalation	Poumon	Rein	Foie	Rate
10 minutes	0,55	Indos.	0,78	0,58
40 »	0,85	1,2	0,70	Indos.
120 »	0,95	0,5	1,25	Indos.
210 »	1,3	1,1	1,9	1,9
300 »	1,15	2,35	1,25	1,35

Arrêt de l'inhalation

10 minutes après arrêt	?	2,35	1,9	2
40 »	1,7	2,35	1,5	1,5
120 »	1,2	2,4	3	2,1
270 »	1,1	1,3	0,34	2,7

(Figure 2; page 32).

Les mêmes expériences ont alors été reproduites avec des souris et ont montré les chiffres suivants :

Durée de l'inhalation	Poumon	Rein
10 minutes	0,20	0,20
40 »	0,50	0,50
120 »	6,35	?

Arrêt de l'inhalation

10 minutes après arrêt	6,25	3,6
40 »	2	2,3
120 »	1,20	0,75

(Figure 3; page 34).

N. B. — Quantités indosables dans la rate, en raison du poids très faible de cet organe.

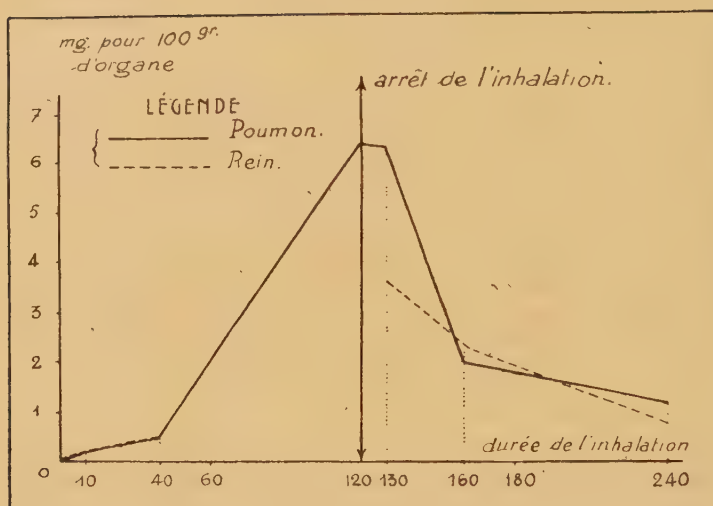


FIGURE 3

Ces intéressantes recherches mettent en évidence la rapidité de l'absorption transpulmonaire et montrent qu'il n'est pas possible d'obtenir une concentration croissante de substance active au niveau du poumon en fonction du temps (1). L'inhalation prolongée d'aérosols réalise donc une véritable perfusion intra-artérielle comme le constatèrent DAUTREBANDE et ses collaborateurs.

(1) Il est à remarquer que chez la souris la concentration des sulfamides au niveau du poumon semble cependant s'élever avec la durée de l'expérience. La question serait à reprendre avec d'autres animaux.

CHAPITRE III

DÉTERMINATIONS DANS DES TRAVAUX ANTÉRIEURS DES CARACTÉRISTIQUES DES APPAREILLAGES ET DU RENDEMENT

Les comptes-rendus des travaux d'HEUBNER, parus dans la *Klinische Wochenschrift* des années 1924 et 1925, s'attachent solidement au problème du dosage des aérosols, sans toutefois préciser le processus expérimental qui a servi à son élaboration. Aussi bien faut-il rendre hommage à cet auteur, d'avoir montré l'intérêt, pour ne pas dire la nécessité, de l'expression quantitative en matière de thérapeutique transpulmonaire.

HEUBNER, pour serrer le problème de plus près, commence par distinguer trois grandeurs : il définit la « Nebelmenge » ou volume de micro-brouillard émis par l'appareil dans l'unité de temps; la « Nebeldichte » ou quantité de substance nébulisée par litre exprimée en millimètres cubes; enfin le « Zerstaubungsgrad » exprime le degré de pulvérisation en fonction de la dimension des particules. Il convient de remarquer que la dimension des particules obtenues à partir de solutions aqueuses n'est pas constante. Et de même lorsque le véhicule est huileux, les gouttelettes de dimensions différentes d'un aérosol ont tendance à se réunir.

L'étude du volume d'aérosol dispersé dans l'unité de temps (Nebelmenge) montre qu'on obtient un volume sensiblement constant pour une pression au gicleur oscillant entre 0 et 1 atmosphère, selon la formule V au carré sur P. Mais pour les pressions plus fortes, le volume d'aérosol dispersé varie en fonction de la pression, selon la formule V sur P.

Par contre, la quantité de substance active dispersée par litre (Nebeldichte), ne subit que de faibles variations en fonction de la pression. Mais un minimum de pression est nécessaire. Il n'y a donc pas d'espoir d'augmenter le rendement chez le sujet par l'augmentation de la pression du compresseur au delà d'une certaine valeur minima, caractéristique de l'appareillage utilisé (1).

Quant à la dimension des particules, les variations en fonction de la pression sont constatables jusqu'à une certaine limite caractéristique de l'appareillage employé. Il est à noter que la quantité de substance dispersée par litre n'est constante que pour une pression très supérieure à cette limite.

HEUBNER note ensuite qu'aucun appareillage construit au moment où il fait son travail ne donne un débit suffisant pour permettre l'inhalation directe au sortir de l'appareil sans arrivée d'air, et qu'il est de ce fait nécessaire de recourir à un réservoir pour effectuer un dosage d'aérosol. Or tous les systèmes de réservoirs qu'il étudie

(1) On trouvera une confirmation de cette influence de la pression du compresseur sur le volume d'aérosol débité et sur la quantité de substance active dispersée par litre dans l'exposé de nos résultats à la page 62 et 64. Nous avons utilisé l'appareillage Biancani-Delavillé. La pression du compresseur était de 0,6 atmosphère. Dans l'expérience n° 8 le volume d'aérosol a été plus faible que dans les autres expériences de cette série, mais la quantité de substance active dispersée par litre n'a pas varié. La pression employée dans l'appareillage utilisé était donc supérieure au minimum nécessaire.

conduisent à une diminution notable de la densité du dispersat (type Hirth-Inhalator; type Spiez, Draeger-Verneblers).

Après avoir examiné l'influence de la pression sur la quantité et la qualité des aérosols produits, HEUBNER note que les facteurs suivants sont relativement négligeables par rapport à ce premier facteur; la nature du véhicule (eau; glycérine; huile); la température du véhicule, dans les limites de l'expérimentation; la tension superficielle de la solution employée.

Voici les résultats obtenus par l'auteur. Il emploie des solutions d'iodure de sodium et d'iodure de potassium; il étalonne l'appareil et dose les substances contenues dans l'air expiré. Dans ces expériences 80 à 50 % des micro-brouillards sont expirés, ce qui donne un rendement de 20 à 50 %.

Mais les résultats, dit HEUBNER, furent trop peu nombreux pour permettre de les ériger en loi générale. Dans la mesure où les résultats furent comparables entre eux, on constate que la fraction retenue par le sujet est d'autant plus grande que la dimension des particules est elle-même plus grande et que le sujet respire plus profondément.

Ensuite, viennent des observations sur les effets physiologiques obtenus par l'inhalation d'adrénaline sans dosage biologique, donc beaucoup moins intéressantes que celles réalisées récemment par Robert TIFFENEAU.

Avec l'insuline, la quantité nécessaire pour obtenir un effet comparable, chez un même sujet à jeûn par inhalation, est trente fois supérieure à celle qu'il faut employer par la voie sous-cutanée.



Ces résultats sont importants pour permettre l'appréciation de la qualité et de la quantité des aérosols donnés

à un sujet. Mais il ne semble pas que l'auteur soit parvenu à une technique permettant des déterminations en série et par conséquent à l'établissement de données absolument définitives.

CHAPITRE IV

COMPARAISON DES RÉSULTATS EXPOSÉS DANS LES TRAVAUX ANTÉRIEURS DÉDUCTIONS THÉORIQUES

Lorsqu'on compare les résultats exposés dans les chapitres précédents, on est amené à les classer dans deux catégories bien différentes.

La première, comprenant les travaux de DAUTREBANDE et de ses collaborateurs; de Robert TIFFENEAU; et de COTTER et BARGETON, peut nous faire connaître la quantité de substance active administrée ou la réaction physiologique déterminée dans un nombre de cas particuliers plus ou moins étendus.

La deuxième, comprenant les travaux de SPOTO et d'HEUBNER, peut nous éclairer sur des lois plus générales intervenant dans l'administration des aérosols.

*
**

Les travaux de DAUTREBANDE et de ses collaborateurs, en réalisant un dosage biologique de l'action de certaines substances, ne permettent pas une expression quantitative des substances administrées. Mais ils apportent la preuve de l'activité très différente que détermine une

même substance selon la durée de l'inhalation. Ils conduisent ainsi à ce principe de portée assez générale : l'inhalation d'aérosols sympathicomimétiques pendant une durée courte, agit sur le poumon comme sur un organe isolé, sans entraîner de réactions secondaires ; l'inhalation des mêmes aérosols pendant une longue durée réalise une perfusion intra-artérielle.

D'autre part DAUTREBANDE et ses collaborateurs, constatèrent une action biphasique de certains médicaments en fonction de la durée d'inhalation.

Les travaux de Robert TIFFENEAU nous permettent de comparer la quantité d'adrénaline ayant effectivement déterminé une action physiologique dans l'organisme, à celle ayant été inhalée par l'animal.

Les travaux de COTTET et de BARGETON nous montrent que les sulfamides inhalés gagnent le parenchyme pulmonaire sans s'y accumuler, et qu'au bout d'un certain temps il se produit une concentration maxima dans le poumon correspondant à une élimination maxima au niveau du rein.

*
**

Les travaux de P. SPOTO et d'HEUBNER nous paraissent devoir être comparés parce qu'ils ont été réalisés avec des particules de taille extrêmement différente. De cette comparaison nous pouvons déduire le rôle que peut jouer la dimension des particules d'un dispersat.

SPOTO expérimente avec des particules qui dépassent, sans aucun conteste, les dimensions au-delà desquelles, il est encore possible de parler d'aérosols.

Notons au passage que nous employons ce terme sans tenir compte de l'époque à laquelle il a été introduit dans le vocabulaire médical. *Nous appliquons le terme d'aéro-*

sol à un dispersat médicamenteux de particules liquides très petites, probablement comprises entre un centième de micron et quelques microns dans une phase dispersante gazeuse qui peut être l'air, l'oxygène, le carbogène, un gaz inerte, un gaz anesthésique ou tout autre élément gazeux. Ces particules doivent avoir une haute charge électrostatique par rapport à leur poids, c'est-à-dire doivent présenter une grande action électrostatique de surface, et donner la preuve histologique, physiologique, physico-chimique ou clinique de leur pénétration transpulmonaire. Cette définition de l'aérosol médicamenteux est très imprécise parce que, dans l'état actuel de notre ignorance de cette question, il n'est pas possible de saisir exactement les tenants et les aboutissants qui permettraient d'en donner une notion plus exacte.

Bien qu'il ne ressortit pas entièrement à l'étude des aérosols proprement dits, le travail de SPORO ne manque pas de présenter pour leur étude un très réel intérêt. Ainsi, le chiffre moyen de la substance médicamenteuse qui pénètre jusqu'à l'alvéole se trouve osciller aux alentours de 3 pour 1000 de la quantité administrée, alors que la quasi totalité de substance nébulisée est retenue dans les voies aériennes.

SPORO a donc, selon toute vraisemblance, employé un mélange de particules, les unes très grosses se rapprochant des procédés habituels de l'inhalation, les autres suffisamment petites pour gagner l'alvéole et se comporter comme un aérosol vrai.

En ce qui concerne ces petites particules, cet auteur; nous montre expérimentalement l'influence extrêmement importante du rhino-pharynx qui fixe la majeure partie des petites particules respirées par voie nasale. Cette observation confirme l'étude physiologique du rhino-pharynx en tant qu'organe de protection contre l'introduction des particules solides et liquides entraînées par l'air.

Elle peut être comparée à une observation faite depuis longtemps dans l'étude de la pneumoconiose. Les auteurs ont constaté que les chevaux placés dans les mines de charbon ne présentent des signes de pneumoconiose marqués qu'après un temps extrêmement long, du fait de la respiration uniquement nasale de cet animal. Ainsi, toute administration d'aérosols devra donc se faire la bouche ouverte sans faire intervenir la voie nasale. D'autre part la position du sujet est à peu près indifférente sur le taux de pénétration intra-alvéolaire d'un dispersat médicamenteux.

Il importe de retenir de ce travail, le fait que les grosses particules se déposent dans les voies aériennes supérieures, phénomène révélé à l'examen macroscopique du dispersat sur la bouche, l'arrière bouche, le pharynx, la face supérieure des cordes vocales et sur la trachée. Les bronches sont déjà moins intéressées par les particules relativement grosses employées par SPOTO.

Enfin cet auteur admet que la paroi alvéolaire se comporte comme une membrane dialysante et un ultra-filtre qui laisserait passer les cristalloïdes et précipiterait les colloïdes.

L'administration d'aérosols pourra donc s'effectuer sur un sujet placé dans une position quelconque, par voie buccale (et non nasale) pour des solutions vraies de cristalloïdes. Il nous paraît prématuré d'éliminer l'activité par voie d'inhalation des colloïdes sur cette observation. Les colloïdes traversent peut-être l'alvéole s'ils sont dispersés en particules suffisamment fines, ou bien peuvent être précipités sur la surface alvéolaire et être absorbés dans un deuxième temps.

*
**

Les travaux d'HEUBNER, bien qu'antérieurs à ceux de SPOTO, ont été réalisés avec des aérosols vrais. Cet auteur,

qui a très nettement soulevé les problèmes susceptibles de faire progresser nos connaissances dans l'étude de la thérapeutique transpulmonaire, montre l'intérêt qu'il y aurait à construire un appareillage qui permette de connaître par une expression quantitative, à la fois le débit d'aérosol par litre et la dimension des particules.

HEUBNER constate ensuite qu'aucun appareillage étudié par lui ne permet une respiration directe du microbrouillard au sortir de l'appareil, et que le fait de s'adresser à un système de réservoir diminue beaucoup la qualité de l'aérosol.

Il est à noter; à ce propos, que les différents constructeurs ne semblent pas avoir tenu compte du fait que le débit-minute d'un appareil doit au moins être égal au débit-minute respiratoire d'un sujet normal. Si l'appareil débite un volume d'aérosol inférieur au volume respiré par le sujet dans l'unité de temps, une fraction d'autant plus importante d'air se mêle à l'aérosol que le débit de l'appareil est plus faible. Ce fait a pour résultat de « diluer » en quelque sorte l'aérosol et par conséquent de diminuer sa concentration ce qui limite l'emploi de la voie transpulmonaire quand on désire obtenir une concentration sanguine constante d'un médicament, ou ce qui écarte toute possibilité de contrôle quant à la quantité de substance maxima théorique administrée à un malade. Des notions de physiologie respiratoire élémentaire nous apprennent qu'un sujet normal au repos présente une moyenne de 16 mouvements respiratoires par minute; la durée moyenne, exprimée en secondes, d'une inspiration normale chez un sujet ne présentant pas d'affection respiratoire est donc de $60 : 32 = 2$ secondes environ; or l'air courant dans les mêmes conditions est de 0,500 litre; cela signifie que la vitesse inspiratoire dans le cas de la respiration normale est de 0,500 litre en 2 secondes environ, soit : $30 \text{ fois } 0,500 = 15$ litres à la minute. Mais lorsque le sujet fait une inspiration plus

rapide, la vitesse inspiratoire augmente; elle peut atteindre un maximum étudié par les physiologistes sous le nom de débit respiratoire maximum qui est de 1,75 litre à la seconde, ce qui correspond à un débit-minute de 1,75 fois 60 = 105 litres. L'inspiration directe d'un aérosol au sortir de l'appareil nécessite donc un débit-minute de l'appareil oscillant entre 15 et 105 litres selon qu'on s'adresse à une inspiration en respiration normale ou au débit respiratoire maximum. Il est bien évident que le débit maximum n'a nullement besoin d'être atteint, et que seul importe le débit minimum. Un appareillage bien conçu doit donc débiter au moins 15 litres d'aérosols à la minute, et en réalité à peu près 20 litres pour permettre l'inhalation directe d'un micro-brouillard. Il nous paraît d'autant plus souhaitable d'obtenir ce débit minimum que nous avons nous-même constaté dans les résultats exposés ultérieurement que tous les procédés de réservoir, même employés pendant un temps très court, diminuent beaucoup la qualité de l'aérosol ainsi que le montrait HEUBNER.

Cet auteur établit ensuite la valeur du rendement qu'il estime osciller entre 20 et 50 % et il ajoute que, dans la mesure où les résultats furent comparables entre eux, la fraction retenue par le sujet est d'autant plus grande que la dimension des particules est plus grande et que le sujet respire plus profondément. A ce dernier point de vue, GREHANT a remarqué qu'une forte inspiration produit normalement une ventilation pulmonaire plus efficace que deux inspirations plus petites apportant cependant le même volume d'air. En physiologie respiratoire normale, on constate donc que le coefficient de ventilation pulmonaire augmente avec le volume de l'air inspiré; et de même, lorsque le volume de l'air inspiré augmente, la quantité de particules d'un dispersat retenue par le sujet augmente.

Quant au rôle joué par la dimension des particules,

la remarque d'HEUBNER peut être rapprochée de l'étude topographique de SPOTO. Le premier de ces deux auteurs emploie de fines particules et arrive à un rendement de 20 à 50 %, et ce rendement augmente quand la dimension des particules augmente. Le deuxième auteur, emploie un mélange formé d'une grande quantité de grosses particules et d'une petite quantité de particules fines et constate que la presque totalité des particules d'argent colloïdal est retenue dans les voies aériennes. Donc plus la dimension des particules augmente, plus le sujet a tendance à fixer les particules, mais la quasi totalité de ces grosses particules se dépose dans la partie haute de l'appareil respiratoire. Ce fait est à comparer aux résultats obtenus par GANSSLEIN qui administrait de l'insuline par la voie respiratoire au moyen d'un pulvérisateur à poire type « Riviera-Mignon » donnant de grosses particules. La perte de substance active constatée par cet auteur est beaucoup moindre que celle constatée par HEUBNER, de JONGH et LAQUEUR qui administraient de l'insuline à des sujets sous forme d'aérosols vrais.

De l'ensemble de ces différentes constatations, nous pouvons induire que plus les dimensions des particules d'un dispersat respiratoire sont élevées, plus elles sont retenues dans la partie haute des voies aériennes de l'organisme, mais moins elles ont de chance de pénétrer jusqu'au niveau de l'alvéole.

L'emploi de grosses particules donne une expiration pauvre en substance médicamenteuse et un arrêt élevé de médicament dans la partie haute de l'appareil respiratoire.

L'emploi de petites particules donne une expiration riche en substance médicamenteuse et un arrêt relativement faible de médicament dans la partie profonde de l'appareil respiratoire.

En bref, *si la dimension des particules d'un aérosol*

augmente, le coefficient de fixation aérogène (1) s'élève et le coefficient de pénétration transpulmonaire (2) s'abaisse, et inversement, si la dimension des particules d'un aérosol diminue, le coefficient de fixation aérogène s'abaisse et la pénétration transpulmonaire s'élève. Ces coefficients s'élèvent ou s'abaissent en valeur relative de l'un par rapport à l'autre.

C'est ainsi qu'en recourant à un pulvérisateur ordinaire les particules sont très grosses, supérieures bien entendu à celles employées avec des micro-brouillards. Les voies respiratoires retiennent toutes ces particules; le coefficient de fixation aérogène est donc maxima. Mais le nombre des particules qui arrivent jusqu'au niveau des alvéoles est très faible (il est probablement voisin de 0 dans l'exemple choisi, attendu que SPORO qui employait des particules plus fines trouve un chiffre voisin de 3 pour 1.000); le coefficient de pénétration transpulmonaire est donc très faible dans cet exemple.

Au contraire, l'examen des particules très petites, mais pouvant cependant recevoir une expression quantitative, montre que peu de particules sont retenues par les voies respiratoires par rapport à l'ensemble des particules inspirées, alors qu'une grande quantité des particules retenues par les voies aériennes pénètre jusqu'à la frontière alvéolaire. Nous pouvons trouver une preuve de ces phénomènes dans l'étude des aéroions, c'est-à-dire dans l'étude des ions, surtout de polarité négative, que nous inspirons normalement en même temps que l'air. Les travaux des américains YAGLOU, BENJAMIN et CHOATE, réalisés en 1931, sur l'absorption par le corps humain des ions naturels de l'air s'accumulant dans les locaux fermés, montrent que le récepteur presque exclusif de ces ions

(1) cf. définition du coefficient de fixation aérogène p. 89.

(2) cf. définition du coefficient de pénétration transpulmonaire, p. 90.

est l'appareil pulmonaire. Il s'établit dans les locaux fermés un degré d'aéroionisation positive et négative constant grâce à la présence dans les matériaux de construction des murs d'éléments radioactifs; on peut mesurer ce degré avec un ionomètre d'Ebert. Les auteurs ont constaté que le nombre d'ions renfermés dans la chambre d'expérimentation ne variait pas de façon constatable lorsque la chambre ne renfermait pas plus de 2 à 4 personnes. La quantité d'ions émis est donc supérieure à celle des ions absorbés par les sujets dans ces conditions. Et il faut un nombre considérable de personnes (25 à 30) pour que la quantité d'ions diminue notablement; le chiffre minima ne s'observant qu'une heure à une heure-et-demie après le début de l'expérimentation (le nombre d'ions tombe par exemple de 300 à 50 par centimètre cube).

Ces expériences nous montrent que les sujets inspirent une certaine quantité d'ions aériens et qu'ils en expirent une proportion relativement élevée parce que, la source d'émission des ions étant constante, le chiffre minimum d'ions contenus dans un centimètre cube ne s'obtient qu'après un temps très long d'une heure à une heure-et-demie. Ce qui démontre que peu de particules sont retenues par les voies respiratoires par rapport à l'ensemble des particules inspirées c'est-à-dire que le coefficient de fixation aérogène est faible, et confirme bien le principe que nous avons énoncé.

A l'inverse, pour démontrer que le coefficient de pénétration transpulmonaire est élevé quand la dimension des particules est très petite, recourons aux travaux de YANITZKY et de TCHIJEVSKY. Ces auteurs ont montré qu'avec l'emploi de l'aéroionisateur de DESSAUER, 45 % des ions sont arrêtés dans la bouche, le larynx et dans la trachée, alors que 14 à 40 % des ions pénètrent jusqu'au niveau des alvéoles. Ainsi une grande quantité des particules retenues dans les voies aériennes pénètre jusqu'à

la frontière alvéolaire. Les chiffres de 14 à 40 % de la pénétration alvéolaire des ions retenus dans l'appareil respiratoire sont obtenus avec des particules de très petite dimension; alors qu'avec des particules énormes par rapport aux précédentes, Sporo n'obtenait que 0,3 % de substance active dans le poumon de l'animal.

Il est bien évident que ce serait commettre une erreur grossière que d'accorder une valeur absolue à ces données obtenues par des déterminations totalement différentes et avec des erreurs relatives très éloignées les unes des autres. Mais ces résultats sont suffisamment démonstratifs pour admettre qu'*à une grosse particule correspond un important dépôt sur les voies aériennes larges et une faible pénétration dans les régions alvéolaires; et vice-versa.*

Les travaux italiens, allemands, américains et russes, dont nous avons fait mention ne s'étaient pas donné pour tâche d'étudier cette influence de la dimension des particules sur la répartition topographique et quantitative des micro-brouillards inhalés. Nous les avons réunis pour nous efforcer d'en dégager les points qui peuvent recevoir une explication commune.

Cette explication est d'ailleurs satisfaisante pour l'esprit et confirme, par l'examen des faits, ce que le bon sens permet aisément d'imaginer.

CHAPITRE V

ÉTUDE DE DIVERS SYSTÈMES DE DOSAGE

Le plus simple des dosages des aérosols consisterait à recueillir le dispersat produit par le générateur dans une enceinte close et d'effectuer dans un deuxième temps un dosage de la substance qui s'est déposée sur les parois du récipient. Mais un tel procédé demande un temps tellement long, jusqu'à ce que toutes les particules du micro-brouillard se soient déposées, qu'il faut abandonner tout espoir de détermination systématique. Aussi, allons-nous décrire les divers systèmes que nous avons étudié en faisant appel à des procédés chimiques et à des procédés physiques.

I) PROCEDES CHIMIQUES :

Nous nous sommes d'abord efforcés de trouver un dosage purement chimique des aérosols. Il paraît relativement aisé *a priori* de titrer la solution médicamenteuse placée dans le gicleur avant de mettre le générateur de micro-brouillards en marche et de refaire un deuxième dosage après fonctionnement de l'appareil; la différence indiquant la quantité de substance administrée au sujet sous forme de dispersat médicamenteux pendant un

temps donné. Mais ce procédé, très grossier, ne permet de réaliser aucun progrès dans la connaissance de la densité de l'aérosol parce que de grosses gouttelettes se trouvent entraînées avec certains générateurs d'aérosols et se déposent sur les parois du tuyau de caoutchouc destiné à diriger le micro-brouillard vers la bouche du malade. Nous avons constaté ce fait en dosant la quantité de substance déposée dans les tuyaux de caoutchouc; cette quantité est relativement élevée. D'autres générateurs comprennent un réservoir dans lequel le micro-brouillard s'accumule avant d'être respiré par le sujet. Dans ce cas, le dosage de la quantité de substance qui manque dans le gicleur ne nous renseigne nullement sur la quantité d'aérosol respirée par le sujet, étant donné qu'une certaine quantité de micro-brouillard se dépose sur les parois du réservoir. D'autre part, ce procédé simple de dosage ne permet nullement l'étude de la fraction éliminée dans l'expiration, ni celle de la densité ou de la stabilité des aérosols.

Dans un deuxième temps, nous avons fait barboter le micro-brouillard dans un liquide contenant une substance qui entre en réaction chimique avec la substance active à étudier. Il est certain qu'une partie de l'aérosol est ainsi retenue dans le liquide. Divers auteurs ont employé du chlorure de sodium et du nitrate d'argent, et ont obtenu un précipité léger de chlorure d'argent. Nous avons eu recours à un aérosol de phtaléine du phénol barbotant dans une solution diluée de potasse. Le liquide traversé par l'aérosol se colore en rouge, proportionnellement au temps, et d'autant plus que le procédé de barbotage permet l'obtention de bulles gazeuses plus fines. Mais, quelles que soient les modalités employées, même en recourant à des flacons-laveurs spéciaux, type Iéna-Schott, montés en dérivation pour diminuer la pression, si l'on dirige le gaz sortant de la solution sur un coton mouillé imbibé de potasse, ce dernier finit par se colorer

en rouge. On peut donc dire qu'une certaine quantité d'aérosol peut être retenue dans un liquide, mais que jamais la totalité de l'aérosol n'est arrêtée.

Ensuite, nous avons employé un tube de verre d'un mètre de long et de trois centimètres de diamètre; nous avons placé dans ce tube une série de filtres pliés en accordéon en créant tous les dix centimètres des nœuds de résistance au niveau desquels les filtres étaient très rapprochés les uns des autres; en soufflant dans ce tube de verre, on ne rencontrait pas de résistance appréciable; les filtres étaient imbibés de solution de potasse. A un centimètre de la sortie du tube, nous avons placé un coton-témoin, lui aussi imbibé d'une solution de potasse. Dans ces conditions, on observe une coloration rouge apparaissant d'abord au niveau des nœuds de résistance et gagnant ensuite tout le papier-filtre. Au bout d'un temps assez long, le coton-témoin lui-même se colore. En remplissant le même tube de coton, avec des points de résistance constitués par des bourres de coton tassées et espacées de dix en dix centimètres, aucun aérosol ne sort plus du tube, mais la pression nécessaire pour vaincre les différentes résistances est assez considérable. On peut donc admettre qu'il est possible d'arrêter les fines particules d'un micro-brouillard en les faisant traverser un obstacle suffisamment important, à condition de recourir à une pression qui est loin d'être négligeable.

II) PROCÉDES PHYSIQUES :

Les procédés chimiques paraissent donc impuissants à doser les aérosols sans recourir à l'emploi d'obstacles (filtres; coton; membranes; ultra-filtres ou charbon activé), nécessitant l'emploi d'une pression forte qui modifie complètement les conditions normales de l'administration des micro-brouillards et plus encore les conditions de

l'expiration normale. Aussi bien, nous nous sommes attachés à tenir compte de la haute charge électro-statique des particules pour tenter un système de précipitation des aérosols par des procédés électro-physiques, à l'instigation des procédés industriels permettant la fixation des fumées et des poussières de l'air réalisés par COTTRELL en Amérique.

Nous avons d'abord éliminé les procédés physiques recourant à un courant de vapeur d'eau ou à un système de réfrigération, qui ne fixent pas toutes les particules des dispersats.

Nous avons déterminé un champ électrique en reliant deux électrodes métalliques circulaires à un générateur (1); les électrodes étaient placées à une distance légèrement supérieure à celle réalisant le potentiel explosif; chaque électrode était recouverte d'un papier filtre imbibé d'une solution diluée de potasse; le micro-brouillard, contenant de la phtaléïne du phénol, était dirigé à l'air libre entre les deux électrodes. Dans ces conditions, à partir d'une différence de potentiel au moins égale à 15.000 volts, on note une déviation du jet de micro-brouillard; en appliquant aux électrodes une différence de potentiel de 50.000 à 60.000 volts, on constate une coloration rouge de l'électrode négative, tandis que l'électrode positive demeure incolore. A partir de 150.000 volts, il se produit un phénomène de souffle statique entre les électrodes dispersant les aérosols, sans que l'on observe aucune coloration. On peut donc admettre, sans tenir compte de la valeur absolue de la différence de potentiel qui est fonction des conditions d'expérience, que l'aérosol employé, c'est-à-dire la phtaléïne du phénol, renfermait des particules à charge positive capables de se fixer

(1) Nous avons utilisé divers transformateurs d'installation radiologique.

sur une électrode à charge négative. Dans cette expérience, toutes les particules n'ont pas été captées; une partie du brouillard était encore visible dans de bonnes conditions d'éclairage.

Nous avons ensuite employé un récipient de verre comportant un tube métallique d'entrée pour les aérosols relié à l'un des pôles du générateur, et une plaque métallique reliée à l'autre pôle du générateur et placée au fond du récipient; les électrodes étaient recouvertes de papier filtre imbibé de solution diluée de potasse; l'aérosol contenait de la phtaléïne du phénol; un coton témoin imbibé d'une solution de potasse était placé à une tubulure de sortie de l'air. Dans ces conditions, lorsque le tube était relié au pôle négatif et la plaque au pôle positif, une faible quantité d'aérosol était retenue et une grande quantité s'échappait par le tube de sortie. Mais en inversant la polarité tube-plaque, une grande quantité d'aérosols était retenue et une faible quantité seulement s'échappait par le tube de sortie, l'excitation du champ électrique étant assurée par un courant continu. Ainsi la charge propre des particules peut jouer un rôle dans la précipitation électro-statique des aérosols, mais jamais on obtient un arrêt complet de toutes les particules.

Nous avons alors envoyé le micro-brouillard sur un système de grilles de nickel très serrées, mais n'opposant aucune résistance notable au passage de l'air; ces grilles étaient reliées à l'un des pôles du générateur; l'autre électrode était constituée par une enveloppe métallique cylindrique. Dans ces conditions, toutes les particules étaient captées quel que fût le signe de la grille et de la plaque, que l'excitation du générateur fût assurée par du courant continu ou du courant alternatif.

III) DESCRIPTION DES APPAREILS UTILISES DANS CE TRAVAIL :

Nous avons construit deux types d'appareils différents, l'un pouvant fonctionner avec un transformateur ordinaire d'installation radiologique, l'autre pouvant fonctionner avec un transformateur créant entre les bornes du circuit secondaire une différence de potentiel de 20.000 volts efficaces environ. Ces deux appareils diffèrent essentiellement par la dimension respective séparant l'électrode centrale de l'électrode extérieure, de façon à réaliser dans chacun d'eux un potentiel voisin du potentiel de rupture.

Ils comportent une électrode axiale constituée par un tube de verre ayant un centimètre de diamètre intérieur. Ce tube est enveloppé extérieurement d'une feuille métallique; un deuxième tube s'adapte exactement sur le premier, ce qui enferme la feuille métallique entre deux tubes de verre; à l'extrémité inférieure de cette électrode se trouvent deux grilles de nickel dont les mailles sont placées à 45 degrés les unes par rapport aux autres; les grilles sont fixées par un anneau de caoutchouc à la partie inférieure de la feuille métallique, elle-même recourbée sur la face extérieure du deuxième tube de verre. Cette électrode axiale s'adapte par un bouchon de caoutchouc sur un disque d'ébonite.

Les appareils comportent, d'autre part, un cylindre de verre fermé à l'extrémité inférieure et dont les surfaces latérale et inférieure sont recouvertes d'une feuille métallique. Il existe, d'autre part, deux fenêtres découpées dans la feuille métallique et déterminant un angle droit avec l'axe du cylindre qui permettent de placer le tube central dans une position strictement axiale.

Avec ce système de chambre électro-statique, les particules d'un aérosol se chargent fortement à leur passage



Figure 4

Doseurs Electrostatiques

ELECTRODE AXIALE

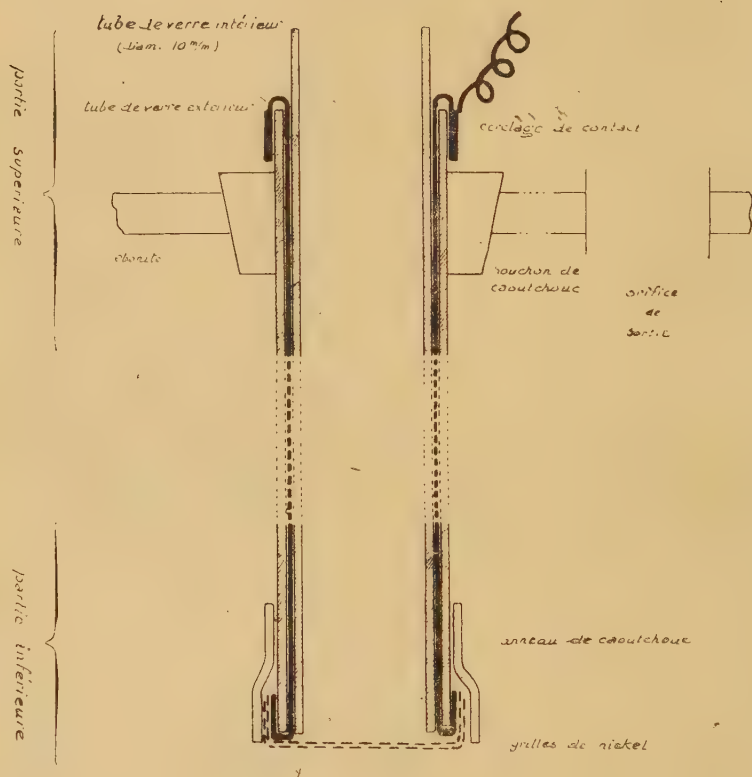


FIGURE 5

sur les grilles de nickel, quelle que soit leur charge propre et quels que soient la polarité de la grille et le mode d'excitation continu ou discontinu du générateur. Arrivées dans le cylindre, les particules ainsi chargées se trouvent placées dans un champ électrique à son *maximum* d'intensité et uniformément réparti dans toute la chambre, ce qui a pour effet de les précipiter contre les parois du cylindre.

Pour démontrer que toutes les particules sont ainsi captées, on place deux appareils de l'un des types précédents en série, l'air sortant par le tube de sortie du premier appareil étant dirigé par un tube de caoutchouc dans l'électrode axiale du deuxième appareil. Le réactif coloré phtaléïne-potasse montre que les particules de phtaléïne colorent la potasse dans le premier appareil, et jamais la coloration n'apparaît dans le deuxième, quelle que soit la durée de l'expérience. Toutes les substances chimiques que nous avons dosées dans la suite de ce travail ont été recueillies dans le premier appareil, le deuxième ne présentant jamais un dosage positif.

IV) PRINCIPE DU DOSAGE ELECTRO STATIQUE DES AEROSOLS.

Le principe de ce système de dosage consiste à précipiter les particules portées à un haut potentiel sur les parois d'un récipient de verre et à doser secondairement les substances ainsi arrêtées par un procédé chimique, physique ou biologique.

L'électrode axiale peut être aisément lavée, même avec une petite quantité d'eau distillée, étant intérieurement et extérieurement recouverte de verre. Le système de grilles se lave également bien, il suffit de le tremper dans le récipient de verre dans lequel on opère le dosage. Le

cylindre de verre se lave comme une éprouvette ordinaire.

Pour obtenir des résultats précis, même avec de très petites quantités de substances dosées, il est préférable de se servir du petit modèle d'appareil qui permet un lavage suffisant avec une quantité d'eau distillée extrêmement faible. En pratique hospitalière, si l'on ne dispose pas d'un transformateur spécial, il est plus commode d'utiliser l'appareillage radiologique du service.

Le diamètre du tube axial est suffisant pour permettre le passage de l'air émis par le générateur d'aérosol, ou le passage de l'air expiratoire sans offrir de résistance appréciable. Le dosage peut donc être effectué dans de bonnes conditions, ne modifiant ni la pression de l'aérosol émis par l'appareil, ni le rythme physiologique ou pathologique de la respiration du sujet.

Ce procédé permet la précipitation des micro-brouillards des différentes substances auxquelles peut s'appliquer un micro-dosage chimique, physique ou biologique. Il peut conduire à l'étalonnage des différents appareils; et nous fait connaître en particulier la densité par litre d'aérosol, si l'on a soin d'envoyer l'air privé de ses particules médicamenteuses qui sort du doseur électrostatique dans un spiromètre de Verdin. Il permet aussi d'étudier la stabilité des aérosols et la proportion d'aérosol retenue dans les voies respiratoires du patient, ou coefficient de fixation aérogène, en fonction des différents types de respiration, de l'âge du sujet ou de l'état d'intégrité de la fonction respiratoire du malade.

Enfin, il peut servir d'élément de comparaison avec les méthodes de dosage biologique, et par conséquent, il peut nous renseigner sur le coefficient de pénétration transpulmonaire, et sur l'activité des médicaments administrés sous la forme « aérosol » comparée à l'activité des mêmes médicaments administrés par d'autres voies d'introduction dans l'organisme.

CHAPITRE VI

EXPOSÉ DES RÉSULTATS OBTENUS ETALONNAGE DES APPAREILS

Nous exposerons les résultats que nous avons obtenus, non pas dans l'intention d'établir des relations définitives, mais dans le seul but de montrer que le dosage électro-statique des aérosols est susceptible de nous faire mieux connaître les facteurs réalisant les meilleures conditions d'administration des aérosols et de nous conduire à l'étude des possibilités théoriques que l'on peut attendre de la voie respiratoire en thérapeutique.

Les substances étudiées feront appel à des dosages chimiques, physiques et biologiques.

1°) DOSÂGE ELECTRO-CHIMIQUE.

Le principe de dosage électro statique des aérosols nous a conduit à préciser le volume d'aérosol débité dans l'unité de temps et la quantité de substance médicamenteuse contenue dans un litre d'aérosol. Ces grandeurs répondent à la « Nebelmenge » et à la « Nebeldichte » d'HEUBNER.



Figure 6
Technique d'un dosage électrostatique des aérosols

Nous nous sommes servi de l'appareil Biancani-Delaville (DEYROLLE, Paris); de l'appareil Gauchard (TECO, Liège); et d'un appareillage plus simple comprenant un compresseur, un pulvérisateur type Vaast, et une colonne à chicanes comparable à une colonne de rectification.

Les doseurs, - placés en série, étaient du type décrit précédemment, en utilisant un transformateur donnant une différence de potentiel de 20.000 volts efficaces aux bornes du secondaire; un dispositif de sécurité comportant deux lampes très résistantes était monté en dérivation sur le circuit primaire.

Nous avons étudié en premier des aérosols d'hyposulfite de soude pour différentes raisons. D'abord parce que cette substance peut être introduite dans l'organisme sans inconvénient et peut, par conséquent, servir, dans un deuxième temps, à déterminer le coefficient de fixation aérogène. Ensuite parce que cette substance présente une grande solubilité, ce qui permet d'étudier des concentrations très diverses. Enfin parce que le titrage chimique par les méthodes volumétriques donne une approximation suffisamment précise en employant des solutions centinormales de réactif.

Les chiffres obtenus avec une solution au 1/1.000^e sont inexacts car ils se trouvent dans la limite d'erreur de la technique de dosage employée.

Voici le tableau de nos résultats obtenus avec une solution à 1 %:

Solution d'hyposulfite à 1% (1,041 % exactement).

Numéro	Temps en min.	VOLUME débité en litres	Quantité recueillie en mg.	Densité par litre de l'aérosol ou concentration de l'aérosol en mg.
ou (N°)	ou (T)	ou (V)	ou (Q)	ou (DL) = $\frac{Q}{V}$
1	1'	7,45	0,248	0,033
2	1'	7,51	0,252	0,033
3	2'	14,84	0,496	0,033
4	2'	14,58	0,496	0,034
5	3'	21,92	0,744	0,033
6	4'	29,65	0,992	0,033
7	5'	37,39	1,240	0,031
8	5'	27,36	0,864	0,031
9	5'	37,04	1,240	0,033
10	10'	74,25	2,356	0,031
11	10'	72,98	2,480	0,033
12	15'	111,74	3,844	0,034

On peut dégager de la lecture de ce tableau les propositions suivantes :

1°) Le débit (1) du générateur étudié est constant, lorsque la pression du compresseur ne varie pas pour une solution d'hyposulfite de soude à 1 %.

2°) Dans les mêmes conditions, le volume d'aérosol (2) est directement proportionnel au temps de fonction-

(1) Le débit est le volume d'aérosol émis par un générateur dans l'unité de temps. Lorsque l'unité de temps choisie est la minute on obtient le débit-minute qui doit être supérieur à 15 litres (cf. page 43) ; on trouvera la valeur des débits-minute des différents appareillages que nous avons étudiés à la page 71.

(2) Nous appelons volume d'un aérosol le nombre de litres ou de fractions de litre débités par le générateur à la température

nement du générateur, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

3°) Enfin, dans les mêmes conditions, la densité par litre d'aérosol ou concentration de l'aérosol (3) est constante en fonction du temps, lorsque la pression du compresseur ne varie pas, pour une même concentration de la solution médicamenteuse placée dans le générateur.

Les causes d'erreur intervenant dans les résultats précédents résident dans la méthode de dosage chimique employée (il fallait 4/20 de centimètre cube de solution centinormale d'iode pour faire apparaître la coloration bleue en employant de l'eau distillée; il a été tenu compte de ce facteur dans l'établissement des calculs) et dans la méthode électro statique elle-même. En effet, les aérosols ne sont fixés qu'après leur passage sur les grilles; les aérosols renfermés dans l'électrode axiale ne sont donc pas dosés, mais entraînent une erreur absolument négligeable; (il s'agit environ d'un volume de 20 centimètres cubes d'aérosol, quantité infime par rapport à l'ensemble de l'aérosol ayant traversé le doseur).

Malgré ces causes d'erreur, la densité moyenne par litre d'aérosol obtenue pendant des temps variant entre 1 et 15' oscille entre 31 et 34 millièmes de milligramme. On peut donc affirmer que l'appareillage utilisé, à la

et à la pression habituelle du laboratoire. La mesure de cette grandeur est effectuée avec un spiromètre de Verdin. Il n'est tenu compte des corrections de température et de pression que pour les déterminations comparatives (cf. page 91). Le volume d'un aérosol représente la phase dispersante gazeuse du micro-brouillard.

(3) Nous désignons par densité par litre d'un aérosol ou concentration de l'aérosol la quantité de substance active, exprimée en milligrammes, dispersée par le générateur dans un litre de micro-brouillard. Cette grandeur correspond à la « Nebeldichte » d'HEUBNER. Elle ne doit pas être confondue avec la concentration de la solution médicamenteuse placée dans le générateur en vue d'obtenir un aérosol.

pression constante de 0,5 à 0,6 atmosphère, débite un volume d'aérosol voisin de 7,5 litres à la minute et que la densité par litre d'aérosol est de $0,392 : 12 = 0,0327$ mg, soit 32 millièmes de milligramme. L'expérience n° 8 nous permet d'autre part d'affirmer que si, pour une raison quelconque, le compresseur donne une pression légèrement inférieure à la pression courante, le volume d'aérosol débité dans l'unité de temps est un peu plus faible mais la densité par litre demeure la même. Ce qui nous montre que la pression employée dans cet appareillage est suffisante pour assurer une concentration constante de l'aérosol et qu'elle se trouve au delà du seuil nécessaire pour obtenir des résultats comparables entre eux.

Nous avons alors vérifié la concentration de la solution mère placée dans le gicleur, en faisant fonctionner l'appareil pendant 15, 30, et 60 minutes; nous avons constaté la constance de cette concentration qui s'est maintenue au voisinage de 1 %.

Les tableaux suivants ont été obtenus avec des solutions d'hyposulfite de soude à 5, 10, 20, 50, 70 et 87 % dans les mêmes conditions.

Solution d'hyposulfite à 5 % (5,084 % exactement).

(N°)	(T)	(V)	(Q)	(DL)
1	1'	7,68	0,992	0,128
2	2'	14,62	2,356	0,16
3	3'	21,76	3,720	0,16
4	4'	30,92	4,960	0,16
5	5'	36,92	5,952	0,16
6	10'	72,14	11,656	0,16
7	15'	110,62	18,104	0,16

Solution d'hyposulfite à 10 % (9,92 % exactement).

(N°)	(T)	(V)	(Q)	(DL)
1	1'	7,72	2,604	0,330
2	2'	15,99	5,084	0,317
3	3'	23,75	7,440	0,310
4	4'	31,15	9,672	0,310
5	5'	38,54	12,772	0,330
6	10'	76,88	26,784	0,340
7	15'	114,65	39,432	0,340

Solution d'hyposulfite à 20 % (20,83 % exactement).

(N°)	(T)	(V)	(Q)	(DL)
1	1'	7,37	4,464	0,605
2	2'	15,35	10,292	0,670
3	3'	22,85	15,376	0,670
4	4'	30,44	19,716	0,640
5	5'	38,54	25,544	0,660
6	10'	75,40	51,460	0,680
7	15'	113,69	78,864	0,690

Solution d'hyposulfite à 50 % (51,57 % exactement).

(N°)	(T)	(V)	(Q)	(DL)
1	1'	7,57	14,756	1,90
2	1'	8,10	14,756	1,80
3	2'	15,19	27,404	1,80
4	3'	22,86	41,664	1,80
5	4'	30,09	53,334	1,77
6	5'	37,45	66,216	1,77
7	10'	74,09	141,36	1,90

Solution d'hyposulfite à 70 % (70,18 % exactement).

(N°)	(T)	(V)	(Q)	(DL)
1	1'	7,27	19,84	2,7
2	2'	15,20	34,72	2,2
3	3'	22,06	54,56	2,4
4	4'	30,14	68,82	2,2
5	5'	37,66	81,84	2,2
6	10'	76,38	173,104	2,2

Solution d'hyposulfite à 87 % (87,048 % exactement).

(N°)	(T)	(V)	(Q)	(DL)
1	1'	7,50	22,32	2,90
2	5'	37,62	102,548	2,73
3	10'	73,64	195,424	2,60

L'examen de ces tableaux permet d'ajouter aux trois notions précédemment établies, la notion suivante :

La concentration d'un aérosol est directement proportionnelle à la concentration de la solution médicamenteuse placée dans le générateur, lorsque la pression du compresseur ne varie pas (1). Ainsi, dans les conditions de l'appareillage utilisé, la concentration de l'aérosol oscille entre 0 et 3,2 mg. d'hyposulfite de soude et peut aisément se calculer par la relation :

(1) DAUTREBANDE, PHILIPPOT, Mme HUMBLET et FANARD font, dans une publication de la *Presse Médicale*, la remarque suivante, qui est bien en accord avec nos résultats : plus une solution est faible, moins elle émet d'aérosols.

$DL = 0,032 \times \times \text{ mg. par litre (1) pour une concentration}$

$$C = \frac{x}{100}$$

Si par exemple la concentration de la solution utilisée est de 10 %, la formule nous donne une densité par litre de :

$$DL = 0,032.10 = 0,32 \text{ mg.}$$

ce qui est bien conforme aux résultats que nous avons obtenus.

Nous avons alors refait les mêmes tableaux avec l'appareillage Gauchard, et avec l'appareillage simplifié que nous avons décrit plus haut (colonne à chicanes et pulvérisateur type Vaast). Les différents appareillages employés ont confirmé les résultats précédents : débit constant; volume d'aérosol directement proportionnel au temps; concentration de l'aérosol constante en fonction du temps pour une même concentration de la solution employée; enfin concentration de l'aérosol proportionnelle à la concentration de la solution employée. Cette dernière propriété n'a pas été vérifiée avec l'appareil de Gauchard pour les faibles concentrations en raison des fuites que présentait l'appareil par manque de l'anneau de caoutchouc qui assure normalement l'étanchéité de l'appareil.

*
**

Il était intéressant dès lors de savoir si toutes les substances se comportent comme l'hyposulfite de soude, ou si la densité par litre d'aérosol varie avec chacune d'elle.

(I) La relation $DL = 0,032. x$ est une fonction linéaire $y = ax$.

Les différentes substances que nous avons ensuite étudiées, ont confirmé les faits suivants :

1°) Toutes les substances étudiées (hyposulfite de sodium; chlorure de sodium; chlorure de baryum; chlorure d'ammonium; urée; glucose; paraaminophénylsulfamide (1) vérifient les principes précédemment énoncés.

2°) La valeur absolue de la concentration de l'aérosol varie avec la nature chimique de la substance active employée, même lorsque la pression du compresseur ne varie pas, pour une même concentration des différentes solutions médicamenteuses placées dans le générateur.

Ainsi les concentrations d'aérosols obtenues avec le même appareillage (Biancani-Delaville), fonctionnant à une pression constante, en recourant à la même concentration de 10 % des solutions médicamenteuses sont respectivement de (2) :

Pour l'hyposulfite de sodium	DL = 0,32 mg.
Pour le chlorure de sodium	DL = 0,61 mg.
Pour le chlorure de baryum	DL = 0,95 mg.
Pour le chlorure d'ammonium	DL = 0,60 mg.
Pour l'urée	DL = 1,25 mg.
Pour le glucose	DL = 0,41 mg.
Pour le paraaminophénylsulfamide. .	DL = 2,46 mg.

Nous nous sommes efforcés de déterminer les facteurs qui interviennent dans ces variations de la valeur absolue des concentrations des aérosols, lorsqu'on se place dans les mêmes conditions expérimentales (3). Nous

(1) L'étude de cette substance figure dans le paragraphe 2, intitulé « Dosage électro-physique », page 72.

(2) cf. graphique de la page 69.

(3) C'est-à-dire en recourant au même générateur fonctionnant sous une pression constante et en utilisant une même concentration des différentes solutions médicamenteuses.

VARIATION DE LA CONCENTRATION D'UN AÉROSOL

Tableau récapitulatif des courbes de variations de la concentration d'un aérosol en fonction de la concentration de la solution médicamenteuse.

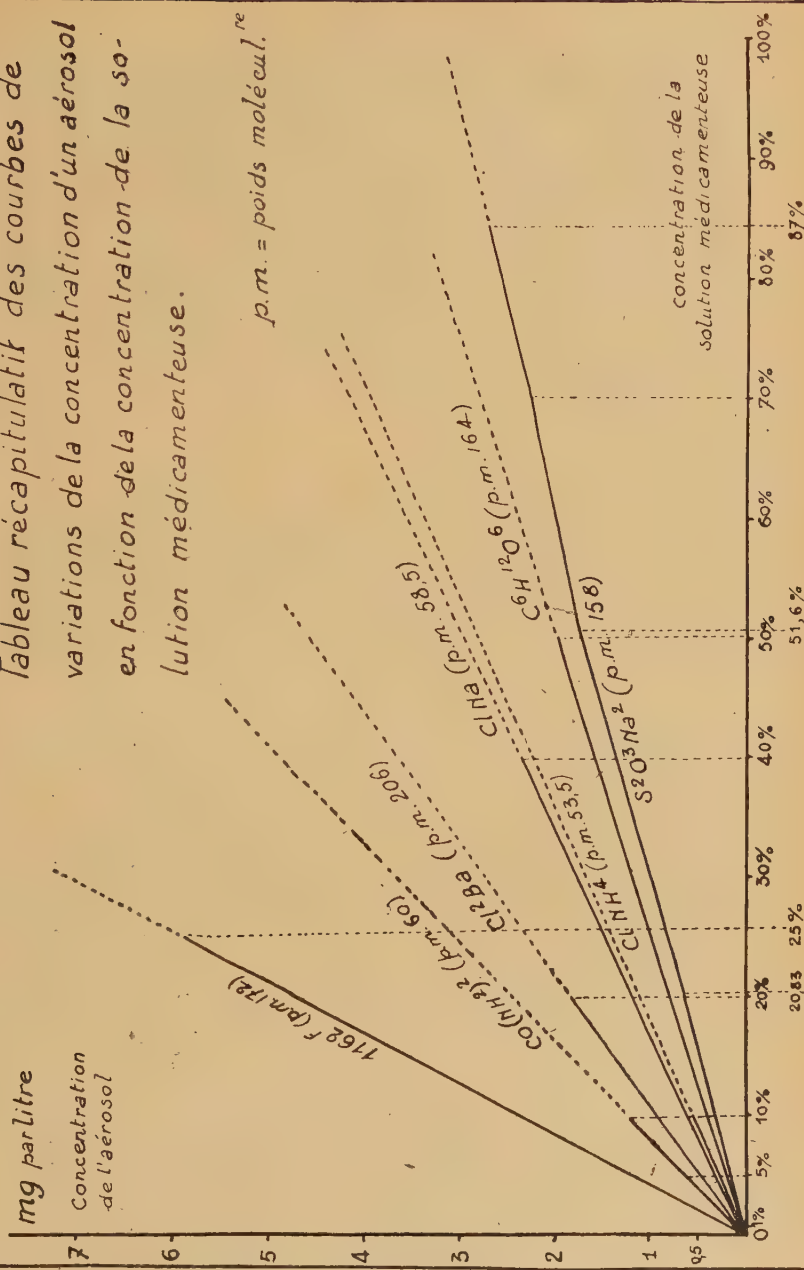


FIGURE 7.

avons cru trouver dans les premiers résultats un rapport inverse entre la concentration de l'aérosol et le poids moléculaire (1). Mais cet espoir a été déçu par des résultats ultérieurs. Nous avons constaté ensuite que les électrolytes se comportent différemment des non-électrolytes.

Toute une série de déterminations serait encore nécessaire pour affirmer s'il existe ou non une relation simple permettant de connaître la densité par litre d'un aérosol donné, administré à partir d'une concentration donnée du médicament.

*
**

Les différents dosages électro-chimiques que nous venons de rapporter nous permettent de souligner les points suivants, vérifiés avec les différents appareillages étudiés et s'appliquant à l'ensemble des substances examinées :

1°) Le débit d'un générateur d'aérosol est constant, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

2°) Le volume d'aérosol débité est directement proportionnel au temps de fonctionnement du générateur, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

3°) La concentration d'un aérosol est constante en fonction du temps pour une même concentration de la solution médicamenteuse, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

4°) La concentration d'un aérosol est directement proportionnelle à la concentration de la solution médicamenteuse, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

5°) La valeur absolue de la concentration d'un aérosol varie avec la nature chimique de la substance active

(1) Les poids moléculaires des substances étudiées figurent sur le graphique de la page 69.

employée pour une même concentration des différentes solutions médicamenteuses, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

Ces notions peuvent conduire à un étalonnage des différents générateurs en usage dans le commerce.

Le tableau suivant donne les caractéristiques des appareils que nous avons étudiés, à la concentration arbitrairement choisie de 30 % d'hyposulfite de sodium.

N°	Appareillage	Débit-minute	Concentration de l'aérosol
1	Biancani-Delaville	7,5 l.	0,96 mg.
2	Gauchard	12,5 l.	1,20 mg.
3	Colonne de rectification à pression faible	12,5 l.	0,30 mg.
4	Colonne de rectification à pression forte	17,00 l.	0,48 mg.

La lecture de ces résultats nous montre que chaque litre d'aérosol inspiré par le sujet, avec l'hyposulfite à 30 % contient 0,96; 1,20; 0,30 ou 0,48 mg. selon l'appareillage utilisé; mais ceci suppose une inspiration faite uniquement de micro-brouillard non dilué d'air ambiant, ce qui nécessiterait un débit supérieur à 15 litres à la minute au moins, pour permettre une respiration normale dans de bonnes conditions physiologiques, comme nous l'avons montré précédemment.

2°) DOSAGE ELECTRO-PHYSIQUE.

Le principe de dosage électro statique des aérosols peut fort bien permettre l'emploi des procédés physiques de micro-dosage.

Nous avons d'abord pris l'exemple des sulfamides parce que de nombreux espoirs ont pu être fondés sur l'application de cette chimiothérapie en tant que facteur local dans la thérapeutique des affections aiguës broncho-pulmonaires et même des suppurations broncho-pulmonaires chroniques.

Nous avons employé une solution de para-aminophényl-sulfamide à 25 %, spécialisée sous le nom d'Amidosol (1). Le dosage a été effectué par une méthode colorimétrique après réaction de diazotation.

Voici les résultats que nous avons obtenus, avec l'appareillage Biancani-Delaville.

Temps	Volume	Densité d'aérosol par litre
1'	6,31	6,64 mg.
2'	13,26	6,61 mg.
3'	18,15	7,40 mg.
5'	31,63	5,50 mg.
10'	61,62	5,60 mg.

Il est à noter que le débit-minute n'est que de 6,50 litres dans ces expériences alors qu'il est généralement de 7,50 litres. Le débit peut donc être diminué dans certaines conditions; dans ce cas particulier le véhicule était de consistance sirupeuse.

*
**

Dans une deuxième série d'expériences nous avons étudié le problème du dosage des protéines.

Nous nous sommes efforcés de déterminer des crises

(1) Nous remercions les Laboratoires Théraplix qui nous ont obligeamment procuré ce produit.

d'asthme anaphylactique chez le cobaye par administration d'aérosols. Au congrès international de l'Asthme du Mont-Dore, en 1932, Carl PRAUSNITZ a montré que le cobaye était un animal de choix, bien qu'il présente une sensibilité aux protéines très variable d'un animal à l'autre, et que le meilleur antigène était le sérum de cheval. Cet auteur a expérimenté les voies sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse, intra-cardiaque, et même la voie respiratoire sous la forme d'inhalations. Nous nous sommes demandé si l'on pouvait créer un état de sensibilisation chez l'animal par aérosol et, déterminer, après une période d'incubation de plus de 15 jours, un choc anaphylactique par le même procédé.

Un premier lot de 6 animaux a été étudié; 2 animaux ont été placés dans une atmosphère de micro-brouillard obtenu avec du sérum de cheval non dilué (1) pendant 15 minutes; 2 autres animaux ont été placés dans les mêmes conditions pendant 30 minutes; enfin les 2 derniers ont respiré l'aérosol pendant 45 minutes.

Des séances de même durée ont été refaites de 3 en 3 jours pendant 26 jours sans déterminer de choc. Une injection intra-péritonéale d'un demi centimètre cube n'a déterminé aucun choc.

Un deuxième lot d'animaux n'a reçu qu'une séance de sensibilisation, puis trois séances après un intervalle de 3 semaines. Il n'a pas été constaté de choc caractéristique.

Après 15 jours de repos, une injection intra-péritonéale d'un demi centimètre cube de sérum a été pratiquée sur les mêmes animaux à titre de contre-épreuve. Une deuxième injection intra-péritonéale d'un demi cen-

(1) Nous avons employé l'Hémostyl qui a été obligeamment mis à notre disposition par les Laboratoires Roussel.

timètre cube faite 3 semaines plus tard, n'a donné qu'une réaction à peine constatable caractérisée par un peu de dyspnée, de l'éternuement et le phénomène de grattage du museau.

Nous n'avons donc pas réussi à sensibiliser les animaux en expérience par les voies aériennes, ni même d'une façon satisfaisante par les voies habituelles. La technique employée était peut être mauvaise, mais nous n'avons pas assez d'animaux à notre disposition pour réaliser une expérience vraiment concluante. Aussi faut-il se refuser de tirer une conclusion négative de ces faits, d'autant plus que les remarques de Sporo, que nous avons déjà relatées, méritent d'être retenues dans l'échec de cette expérience. Cet auteur a bien montré en effet, l'influence très défavorable de la respiration nasale sur la pénétration pulmonaire des substances finement dispersées, et a d'autre part émis l'hypothèse d'une précipitation des colloïdes sur la paroi alvéolaire.

Quelles que soient les raisons de notre échec, il nous a paru intéressant d'effectuer un dosage des protéines administrées sous la forme d'aérosols, en recourant à un procédé physique de détermination.

Nous avons utilisé le diffusio-absorptiomètre du Professeur DOGNON en établissant deux courbes d'étalonnage des protéines du sérum; les abscisses correspondant à une quantité donnée de protéines doivent être confondues sur les deux courbes d'étalonnage du graphique lorsque la dimension des particules de protéines précipitées par l'acide trichloracétique ont la même valeur. Ce microdosage permet donc une précision très grande des résultats obtenus.

Le tableau suivant exprime les résultats obtenus avec l'appareillage Biancani-Delaville.

Temps	Volume d'aérosol débité	Concentration de l'aérosol
1'	7,97	0,65 mg.
		0,69 mg.
1'	8,42	0,39 mg.
		0,45 mg.
5'	40,70	0,38 mg.
		0,44 mg.
5'	40,16	0,38 mg.
		0,42 mg.
10'	68,82	0,29 mg.
		0,31 mg.
10'	55,77	0,29 mg.
		0,29 mg.

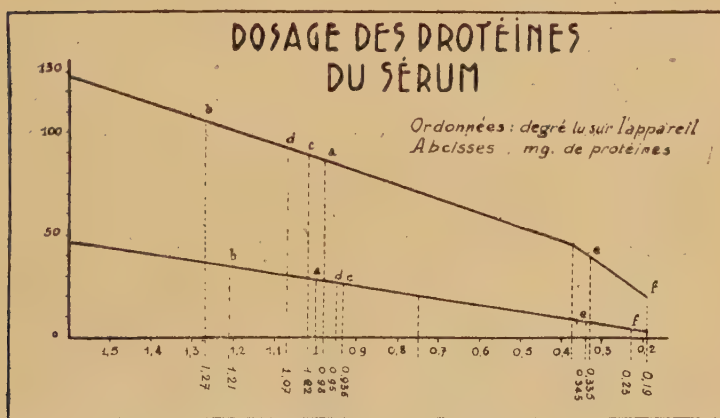


FIGURE 8'

Les valeurs exprimées sur le graphique correspondent à 3 centimètres cubes de la solution recueillie; la quantité totale de solution recueillie était de 50 cc.; la quan-

tité totale Q recueillie dans le doseur est donc égale à la valeur lue sur le graphique multipliée par le facteur $\frac{50}{3}$.

Ces résultats nous montrent que le sérum pur ne peut pas être administré avec un débit constant, ce qui est d'ailleurs visible à l'œil nu, une mousse épaisse se formant dans le gicleur de l'appareil. D'autre part non seulement le volume débité tend à diminuer en fonction du temps, mais la densité par litre elle-même diminue. Il se produit donc un phénomène comparable à celui observé par l'Amidosol, le véhicule déterminant une diminution de la quantité de substance dispersée en fonction du temps.

3°) DOSAGE ELECTRO-BIOLOGIQUE.

Un laboratoire qui disposerait d'un grand nombre d'animaux et d'appareillages de physiologie pourrait reproduire des dosages électro-biologiques systématiques, et s'attacher en particulier à comparer la quantité d'aérosols retenue dans les voies respiratoires du sujet avec la quantité ayant déterminé effectivement une certaine action pharmacodynamique.

Nous nous sommes borné à l'application du test de N. SANTA et C. VEIL consistant dans la contraction spécifique des mélanophores de l'écaille isolée de *Cyprinus Carpio*, sous l'influence de l'adrénaline. Les mélanophores passent de l'état ramifié à l'état sphéroïde, la neutralité de la solution physiologique employée étant vérifiée au bleu de bromothymol. (La lecture des résultats peut se faire directement au microscope, ou avec l'appareillage du Professeur DOGNON.)

Cette réaction a pu être étalonnée par A. GIROUD, N. SANTA et Magd. MARTINET et peut permettre un micro-

dosage en utilisant le tableau suivant (établi avec l'adrénaline Clin).

Quantité d'adrénaline utilisée	Réaction observée
5 gammas	Contraction
4 »	Contraction
3 »	Semi-contraction
0,5 »	Semi-contraction
0,05 »	Semi-contraction
0,02 »	Semi-contraction
0,01 »	Aucune réaction

Une certaine part d'interprétation vient donc s'inscrire dans la lecture des résultats en ce qui concerne l'évaluation de la quantité d'adrénaline correspondant à une semi-contraction.

Nous avons utilisé l'adrénaline des laboratoires Clin et l'aleudrine des Laboratoires Ballu que nous remercions des produits qu'ils ont bien voulu nous fournir.

Les résultats que nous avons obtenus sont groupés dans le tableau de la page 78.

Les expériences n° 1, 2 et 3 réalisées avec le même appareillage à des temps et des concentrations différentes, nous montrent d'abord une proportionnalité grossière entre la quantité totale d'aérosol formé et le temps de fonctionnement de l'appareil; la quantité recueillie en 10 minutes est de 100 à 125 gammas; celle recueillie en 20 minutes est de 175 à 200 gammas. D'autre part, ces trois expériences montrent que la densité par litre d'aérosol est constante en fonction du temps pour une même concentration de la solution; 1,31 à 1,64 gamma dans un cas; 1,17 à 1,34 gamma dans l'autre. Enfin ces expériences permettent à nouveau de vérifier la formule suivante, énoncée précédemment : la densité par litre d'aérosol est proportionnelle à la concentration; ainsi la densité

N°	Produit employé	Conc.	Appar.	T	Q. en Gam.	V	DL en gam.
1	adrénaline	1/1.000 ^e	Bianc.-Dela.	10'	100 à 125	76,15	1,31-1,64
2	»	»	»	20'	175 à 200	148,94	1,17-1,34
3	»	2/100 ^e	»	5'	1050	37,77	27,7
4	»	1/1.000 ^e	colonne rectif. pression faible	5'	200	61,08	3,27
5	»	»	idem pression forte	5'	800	81,43	9,82
6	aleudrine	1/100 ^e	Bianc.-Dela.	5'	50 à 100	37,17	1,3-2,6
7	»	1/100 ^e	»	10'	100 à 150	73,09	1,36-1,89

moyenne à 1 pour 1.000 étant de $1,17 + 1,64 : 2 = 1,405$ gamma, à 2 pour 100 elle devrait être 20 fois plus grande, soit 1,405 multiplié par 20 = 28,10 gammas, pour vérifier la formule; or l'expérience n° 3 nous donne un chiffre de 27,7 gammas.

Les expériences n° 4 et 5 donnent un chiffre auquel on ne s'attendait pas en comparant les résultats obtenus avec les différents appareillages pour l'hyposulfite de soude. La colonne de rectification à pression faible donne une densité par litre d'hyposulfite égale au tiers de celle obtenue avec l'appareillage Biancani-Delaville, mais

donne une densité triple d'adrénaline. A pression forte, la colonne de rectification donne une densité 7 fois plus forte d'adrénaline que l'appareillage Biancani-Delaville.

Les résultats n'ont pu être répétés suffisamment pour qu'on puisse les exprimer comme des chiffres définitifs. Peut-être l'adrénaline se détruit-elle trop rapidement pour se prêter à un dosage rigoureux. Il y aurait intérêt, lorsqu'on procède au dosage de cette substance, à joindre à l'adrénaline des substances présentant l'activité vitaminique P dont SCENT GIORGYI a montré l'action inhibitrice sur l'autoxydation adrénalinique en 1936. La même action pourrait être obtenue avec le catéchine dont LAVOLLAÏ et NEUMANN ont montré l'activité anti-oxydante de l'adrénaline.

Pour des raisons techniques, nous n'avons pu réaliser cette expérience, qu'il eût été intéressant de comparer au dosage électro-biologique effectué sans substance empêchante de l'autoxydation adrénalinique.

Enfin les expériences n° 6 et 7 semblent indiquer une densité infime d'Aleudrine, bien que la solution était à 1/100°. En réalité, les valeurs absolues sont entachées d'erreur, l'Aleudrine ne déterminant pas la contraction adrénalinique vraie du mélanophore. Nous nous bornons donc à dire que l'Aleudrine ne présente pas un test de SANTA et VEIL suffisamment net, pour permettre un micro-dosage biologique (1).

Rappelons à nouveau que la plupart des chiffres concernant l'adrénaline ont été obtenus avec des doses inférieures au seuil nécessaire pour obtenir la contraction adrénalinique totale, et que, de ce fait, une certaine incertitude flotte sur la valeur absolue des résultats obtenus.

Les lois précédemment établies semblent cependant

(1) Il est à noter que l'Aleudrine ne présente pas de propriétés vaso-constrictrices.

se vérifier, mais il ne faudrait pas pour autant conclure à la supériorité de tel système d'appareillage générateur d'aérosols sur tel autre, avant que de nouveaux travaux ne viennent établir les lois exactes régissant la concentration d'un aérosol en fonction des différents facteurs intervenant dans sa détermination.

CHAPITRE VII

EXPOSÉ DES RÉSULTATS OBTENUS STABILITÉ DES AÉROSOLS

Le dosage électro-statique des aérosols peut servir à étudier la stabilité des micro-brouillards, et s'ajoute ainsi aux autres procédés employés par les différents auteurs ayant étudié cette question.

Nous avons d'abord eu recours à une série de ballons de caoutchouc d'une contenance de 25 litres chacun, parce que certains appareillages, qui se trouvent dans le commerce joignent au générateur de micro-brouillards des ballons de caoutchouc destinés à l'administration d'aérosols dans les salles d'hôpital.

Les travaux de KOURILSKY, BIANCANI et DELAVILLE, étudiant l'effet d'aérosols d'insuline administrés à des diabétiques, ont d'ailleurs été réalisés avec le procédé du ballon.

La technique expérimentale est fort simple. On remplit incomplètement un ballon avec un micro-brouillard obtenu à partir d'une solution médicamenteuse d'une concentration donnée dont on connaît, par un étalonnage antérieur, la densité par litre. On fait ensuite passer cet aérosol dans le doseur électro statique et le volume-mètre, à des intervalles de temps réguliers, de quart d'heure en quart d'heure par exemple, ce qui permet de déterminer la concentration restante de l'aérosol après un temps donné. Notons qu'il faut faire passer au moins 5 litres

dans le doseur pour obtenir un chiffre moyen convenable. Il est préférable de ne pas exercer une pression trop forte pour faire sortir l'aérosol du ballon, bien qu'à la vérité cette cause d'erreur se soit révélée négligeable dans nos déterminations.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

N°	Temps	Appareil utilisé	Substance employée	Concentration de la solution	Conc. de l'aé- rosol en % de sa valeur initiale	Perte en %
1	1'	Biancani Delaville	hyposulfite	20 %	36 %	64 %
	15'	»	»	»	33 %	67 %
	30'	»	»	»	30 %	70 %
	45'	»	»	»	26,3 %	73,7 %
	50'	»	»	»	23 %	77 %
2	15'	»	»	30 %	35 %	75 %
3	15'	»	»	50 %	40 %	60 %
	30'	»	»	»	29 %	71 %
4	15'	Gauchard	»	30 %	37 %	63 %
	30'	»	»	»	33 %	67 %
5	5'	Colonne de rectificat. à pression faible	»	30 %	50 %	50 %
	20'	»	»	»	38 %	62 %
6	1'	Biancani Delaville	chlorure de sodium	20 %	25 %	75 %
	5'	»	»	»	20 %	80 %
	30'	»	»	»	14,8 %	85,2 %
	45'	»	»	»	14,8 %	85,2 %
	60'	»	»	»	10 %	90 %

ÉTUDE DE LA STABILITÉ DES AÉROSOLS

LÉGENDE

APPAREILLAGE : Biancani-Delaville.

ABSCISSES : temps en minutes.

ORDONNÉES : stabilité ou concentration restante de l'aérosol, au bout d'un temps donné, en % de sa valeur initiale.

— — — — — stabilité idéale.

— — — — — $S^2O^3Na^2$, solution à 20%
(n°1 du tableau)

— — — — — NaCl, solution à 20%
(n°6 du tableau)

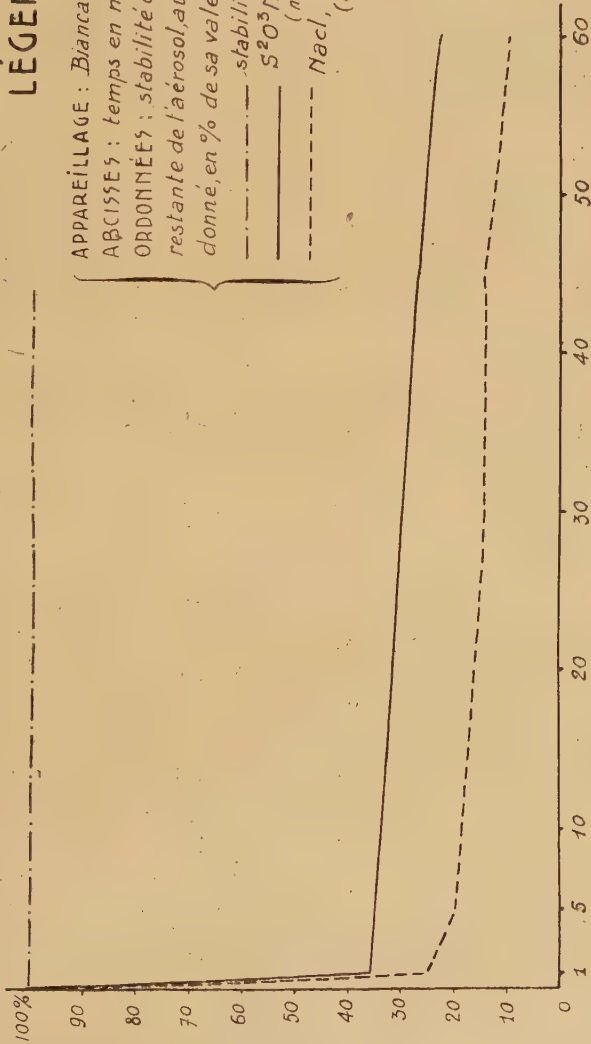


FIGURE 9.

L'examen du tableau de nos résultats permet de constater que, quel que soit l'appareillage utilisé, le procédé du ballon nous paraît devoir être abandonné en clinique. Peut-être par le fait du défilé étroit ménagé à l'entrée des ballons, peut-être à cause de la pression qui règne dans le ballon, même non complètement rempli, ou pour toute autre cause, *les deux tiers au moins des particules se déposent dans les premières minutes.*

Nous avons dosé le résidu du ballon et constaté qu'on y retrouve le pourcentage manquant; la quantité retrouvée a même été quelquefois supérieure à la quantité manquante, ce que l'on ne peut expliquer qu'en faisant interpenir la pression nécessaire au remplissage du ballon. Cette pression modifierait donc la qualité de l'aérosol administré.

Le tiers de l'aérosol restant semble présenter une stabilité relative telle que 5 % environ de l'aérosol restant se dépose toutes les 15 minutes.

La nature de la substance employée ne semble pas modifier sensiblement la stabilité de l'aérosol.

Au contraire, la concentration de la solution utilisée exerce une influence sur la stabilité de l'aérosol obtenu. Ainsi, la concentration restante d'un aérosol d'hyposulfite de soude, 15 minutes après l'émission, est de 33 % de sa valeur initiale lorsqu'on recourt à une solution à 20 %; après le même temps, elle est de 35 % de sa valeur initiale lorsqu'on recourt à une solution à 70 %; enfin, après le même temps, elle est de 40 % de sa valeur initiale lorsqu'on recourt à une solution à 50 % (1). On trouvera la courbe représentative de ces variations sur la figure 10 qui permet de constater que, dans l'exemple choisi, la stabilité d'un aérosol augmente lorsque la con-

(1) Ces résultats ont été obtenus avec l'appareillage Biancani-Delaville.

centration de la solution employée s'élève. Cependant, l'accroissement de stabilité obtenu dans ces conditions est relativement faible, et ne mérite pas d'être retenu dans l'administration des micro-brouillards en thérapeutique.

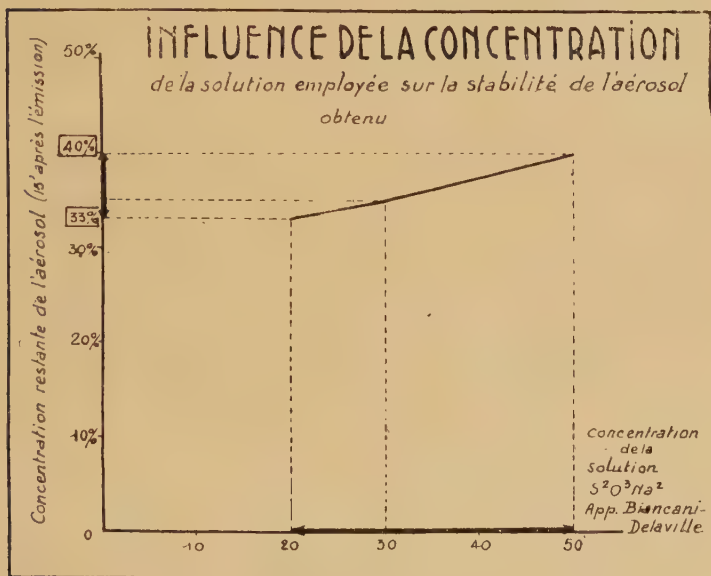


FIGURE 10

Ces résultats sont à vérifier par de nouvelles déterminations. Là encore nous nous sommes avant tout donné pour tâche de décrire un principe qui soit suffisamment rigoureux pour permettre une connaissance plus exacte de la stabilité des aérosols.

*
**

Dans une deuxième série d'expériences nous avons remplacé le ballon par un récipient de verre, plus facile à sécher après un dosage. Ce récipient de verre était

obturé par un bouchon paraffiné traversé d'un tube de verre. Le tube de verre était relié au doseur par l'intermédiaire d'un tuyau de caoutchouc. Un ajutage inférieur permettait l'arrivée du micro-brouillard. Le volume total occupé par le micro-brouillard, étalonné une fois pour toutes, était de 5,525 litres. Nous avons alors rempli le récipient d'aérosols, puis fermé les robinets d'arrivée et de sortie placés sur les tubes d'entrée et de sortie. Après des temps de 15, 30, 45 et 60 minutes, nous avons relié le tube d'entrée directement au compresseur du générateur, ce qui entraînait toutes les particules dispersées dans l'air du récipient dans le doseur.

Après un séjour d'une minute dans le récipient, l'aérosol avait perdu les deux tiers environ de sa teneur en substance active. Ce résultat confirme bien l'opinion d'HEUBNER, selon laquelle tout système de réservoir diminue la qualité d'un dispersat médicamenteux. Il montre à nouveau l'intérêt qu'il y aurait à construire des appareils réalisant un débit suffisant pour permettre une respiration normale. D'autre part, le procédé du récipient nous a montré que la stabilité de l'aérosol, après le dépôt des deux tiers des particules, semblait plus grande qu'avec le procédé du ballon. Il se dépose moins de 5 % des particules restantes de 15 en 15 minutes. Des déterminations ultérieures seront nécessaires pour connaître la courbe de stabilité exacte.

Les résultats précédents sont assez comparables à ceux obtenus par Robert TIFFENEAU qui constate un déficit de 70 % après une heure, avec cette différence que le déficit des deux tiers apparaît dans nos déterminations après un temps très court, du fait même de l'emploi d'un système de réservoir.

Les résultats obtenus par DAUTREBANDE sont plus favorables à la stabilité; cet auteur constate un déficit de 50 % seulement au bout d'une heure.

Remarque. — Une erreur de technique concernant l'étalonnage des appareils vient nous apporter une preuve nouvelle du déficit important, indiqué par nos résultats, en ce qui concerne la stabilité des aérosols. Au lieu de placer le spiromètre de Verdin après le doseur électrostatique, nous avons, dans une première série d'expériences entachée d'erreur, envoyé directement les aérosols dans le spiromètre et ensuite seulement dans le doseur. Dans ces conditions, on constate un déficit qui est égal à 42 % pour une solution d'hyposulfite à 1 %; à 50 % pour une solution à 5 %; et à 60 % pour une solution à 10 %. Mais il convient de remarquer que ce déficit n'a pas été absolument constant d'une expérience à l'autre.

Ainsi, lorsqu'un aérosol traverse un spiromètre, il perd à peu près la moitié de sa teneur en substance active, sans que l'on puisse faire intervenir dans ce déficit des modifications de pression notable. Ces résultats permettent d'imaginer l'importance de la fraction d'aérosol qui doit se déposer dans les voies respiratoires supérieures et dans les ramifications bronchiques. Ce que l'on appelle, une pénétration transpulmonaire, n'est peut-être, bien souvent, qu'une résorption essentiellement endo-bronchique, en matière de thérapeutique transpulmonaire.

CHAPITRE VIII

EXPOSÉ DES RESULTATS OBTENUS COEFFICIENT DE FIXATION AÉROGÈNE COEFFICIENT DE PÉNÉTRATION TRANSPULMONAIRE

Le dosage électro statique des aérosols peut nous permettre de connaître la quantité de substance active retenue par le sujet qui respire un micro-brouillard médicamenteux, par rapport à la quantité totale de substance active inspirée, c'est-à-dire le coefficient de fixation aérogène.

Il convient de remarquer que cette définition exprime la quantité globale de médicament retenue par le sujet par voie aérogène, sans préjuger de la répartition des substances ainsi retenues. Il est très probable que la majeure partie de la quantité retenue gagne les voies aériennes. Mais il n'est pas interdit de penser, qu'à côté de la fraction déposée dans le carrefour aéro-digestif supérieur constitué par les cavités buccale et rhino-pharyngée, une certaine quantité de substance active pénètre dans l'œsophage, et peut-être même dans l'estomac. NICOLAÏ a d'ailleurs montré qu'il était difficile d'obtenir un résultat satisfaisant en effectuant un dosage chimique de micro-brouillards d'eaux sulfhydriques fixés par un su-

jet, parce qu'une certaine quantité de substance active peut être retrouvée dans l'estomac du sujet; cette fraction gastrique donne lieu, très peu de temps après, à une élimination pulmonaire ce qui vient troubler les résultats obtenus par cet auteur. Le procédé de NICOLAÏ, s'il ne permet pas de nous renseigner sur la fraction d'eau sulfhydrique retenue dans le parenchyme pulmonaire, a du moins le mérite de nous montrer qu'une partie d'un aérosol peut subir une absorption gastrique.

Le coefficient de fixation aérogène est différent du coefficient de pénétration transpulmonaire qui exprime la quantité de substance ayant effectivement traversé les régions alvéolaires par rapport à la quantité totale d'aérosol inspiré par le sujet. Nous avons d'ailleurs déjà rencontré ces deux coefficients dans l'établissement de la loi relative à la dimension des particules.

*
**

Pour déterminer le coefficient de fixation aérogène, nous avons d'abord eu recours au processus expérimental suivant. Nous avons rempli un ballon de caoutchouc d'une contenance de 25 litres avec un aérosol de concentration connue. Les résultats précédemment exposés concernant la stabilité des aérosols nous permettent de connaître la densité par litre de l'aérosol contenu dans le ballon, au bout d'un temps donné. Le ballon est relié à l'une des branches d'un tube en T; la branche centrale de ce tube comprend une pièce buccale du type de celle employée dans les déterminations du métabolisme basal; enfin la troisième branche du tube en T est reliée au doseur électro statique et au spiromètre de Verdin.

Le sujet est étendu sur un lit et laissé au repos pendant un certain temps; puis on lui applique une pince nasale, et on met la pièce buccale en place; il respire alors l'aérosol en appuyant à la main sur une pince située

entre le ballon et le tube en T; pour l'expiration, le sujet relâche la première pince et appuie sur une deuxième pince située entre le tube T et le doseur. Cette

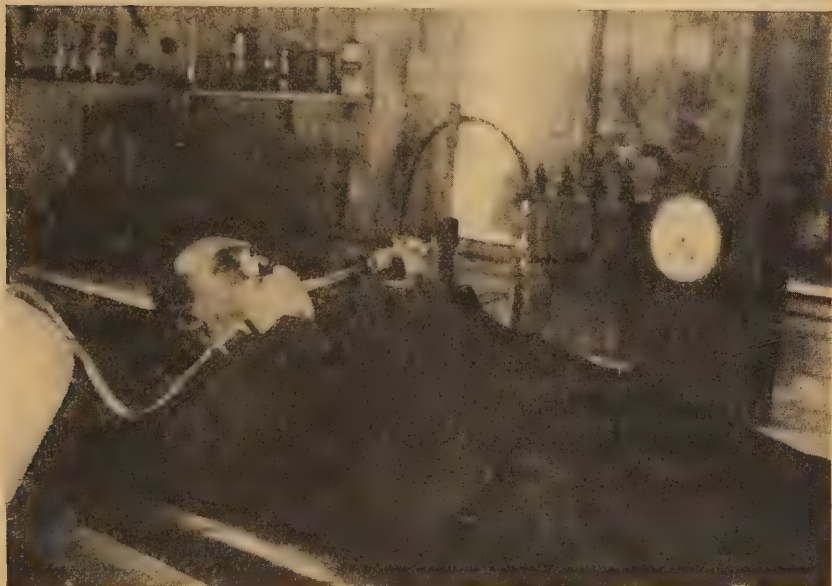


Figure 11

Détermination du coefficient de fixation aérogène

N. B. — Le tuyau de caoutchouc situé entre le ballon et le sujet n'existait pas dans nos expériences; il a été ajouté pour la clarté de la figure.

manœuvre, très facile à réaliser par le sujet, ne gêne en rien sa respiration et nous a semblé préférable à l'emploi de soupapes d'entrée et de sortie qui ne sont jamais suffisamment étanches pour permettre un dosage précis.

On apprécie le volume d'aérosol respiré par le sujet

par la lecture du spiromètre. On peut d'ailleurs noter le volume de chaque expiration ce qui permet de connaître le rythme et le débit respiratoires sans recourir à l'emploi d'un pneumographe enregistreur, et pourrait servir à déterminer le pouvoir pneumo-dilatateur ou pneumo-constricteur de l'aérosol employé. Ce procédé suppose donc que le volume inspiratoire soit égal au volume expiratoire, ce qui n'est pas entièrement exact. On sait, en effet, que chaque litre d'air expiré est privé de 49 centimètres cubes d'oxygène, mais que par contre il est enrichi de 40 centimètres cubes de gaz carbonique; la différence volumétrique de l'air inspiré et de l'air expiré est donc relativement faible. Comme nous nous sommes efforcés d'apporter un principe de dosage et non des résultats absolument définitifs, nous n'avons pas établi le correctif de cette erreur, qui pourrait s'obtenir par la détermination du métabolisme basal du sujet en expérience.

Un autre facteur d'erreur vient s'ajouter à ce procédé de détermination volumétrique. L'air expiré s'échauffe pendant son passage dans le tractus respiratoire et, de ce fait, subit une dilatation qui n'est pas négligeable, ce qui fausse l'équation : volume inspiratoire = volume expiratoire. Nous avons tenu compte de cette cause d'erreur en mesurant la température du micro-brouillard au sortir du générateur, du doseur, et du spiromètre d'une part; d'autre part, nous avons effectué les mêmes mesures avec l'air sortant des poumons du sujet en expérience; on tient compte, dans l'établissement des calculs, de la différence de température notée et de la pression barométrique existant au moment de l'expérience.

Le coefficient de fixation aérogène s'obtient en faisant la différence entre la concentration de l'aérosol administré, (en tenant compte de la fraction importante qui se dépose dans le ballon) et la concentration de l'aérosol de l'air expiré, (en tenant compte de sa température et de sa pression).

Nous avons fait varier les sujets, ne nous adressant qu'à des adultes ne présentant pas d'affections pulmonaires. Il est bien évident qu'il serait intéressant de reprendre ces expériences avec des sujets asthmatiques, emphyémateux, ou présentant une pneumopathie aiguë; ou bien en recourant à des sujets d'âges différents.

Ainsi, le coefficient de fixation aérogène de l'enfant serait également à déterminer, dans la mesure où il peut se prêter à de telles déterminations (en recourant par exemple à un masque muni d'une soupape inspiratoire et d'une soupape expiratoire). Il n'est pas certain, *à priori*, que le résultat soit comparable chez l'enfant à celui de l'adulte, étant donné la surface alvéolaire relativement plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte par rapport à la surface corporelle. Οτοκίκο, d'ailleurs, en étudiant les variations de la glycémie déterminée par l'inhalation d'insuline, remarque que l'influence de l'inhalation est plus grande sur les individus petits que sur les grands. Il note également que l'influence de l'inhalation d'insuline est presque nulle quand la respiration est superficielle (nous avons déjà insisté sur ce phénomène en établissant la loi sur la dimension des particules). En bref, l'étude du coefficient de fixation aérogène chez l'enfant pourrait nous renseigner sur l'utilité de la thérapeutique transpulmonaire en pédiatrie. S'il est élevé, la voie transpulmonaire peut être utilement appliquée à l'enfant ou même au nourrisson, malgré le caractère superficiel de la respiration du sujet jeune.

Nous avons d'autre part fait varier les concentrations des solutions employées et utilisé des appareillages différents.

Chacune des expériences a été réalisée en faisant appel à des respirations normale, semi-profonde et profonde.

Nous allons exposer le détail des calculs de l'une de

nos déterminations. Le sujet, de sexe masculin, respirait un aérosol d'hyposulfite à 10 % produit par l'appareillage Biancani-Delaville; et il respirait profondément. Nous avons alors déterminé :

a) La densité moyenne par litre débitée par le générateur, :

$$\Sigma DL = 0,33 + 0,317 + 0,31 + 0,31 + 0,33 + 0,34 + 0,34$$

$$\Sigma DL = 2,277$$

$$DL \text{ moyenne} = 2,277 : 7 = 0,325 \text{ mg.}$$

b) La densité vraie par litre dans le ballon au bout du temps T :

$$T = 70 \text{ secondes}$$

$$DL \text{ ballon} = \frac{DL \text{ moyenne}}{3} = \frac{0,325}{3} = 0,108 \text{ mg.}$$

c) La quantité totale expirée par le sujet et précipitée dans le doseur = 0,248 mg.

d) Le volume d'aérosol expiré par le sujet après correction de température et de pression : V = 21,28 litres.

e) La quantité expirée par litre :

$$0,248 : 21,28 = 0,011 \text{ mg.}$$

f) La quantité retenue par litre par le sujet :

$$0,108 \text{ mg.} - 0,011 \text{ mg.} = 0,097 \text{ mg.}$$

g) Le coefficient de fixation aérogène :

$$\frac{\text{quantité retenue par litre}}{\text{quantité inhalée par litre}} = \frac{0,097}{0,108} = 0,89 = 89 \%$$

Ce qui signifie que si le sujet respire profondément X mg. d'aérosol, soit 100 %, il en retient 90 %; les 9/10 d'aérosol sont retenus par pénétration aérogène, et 1/10 est rejeté par l'expiration.

h) Rendement par rapport à la quantité totale d'aérosol émise par le générateur :

$$R = \frac{0,096}{0,325} = 29 \%$$

Ce qui signifie que le sujet ne retient que 29 % de l'aérosol émis par l'appareil, en recourant au procédé du ballon: le déficit résulte du fait que les 2/3 de l'aérosol se déposent dans le ballon.

i) Calcul des erreurs :

La densité par litre oscille entre 0,31 et 0,34 mg.; la densité vraie du ballon oscille donc entre 0,104 et 0,114 ce qui entraîne des valeurs limites du coefficient de fixation aérogène :

$$\text{Coefficient minimum} = \frac{0,093}{0,104} = 89 \%$$

$$\text{Coefficient maximum} = \frac{0,103}{0,114} = 90 \%$$

de même le rendement oscille entre 29 % et 32 %.

Le tableau suivant exprime les résultats obtenus.

TABLEAU I (1)

N°	Su.	Se.	App.	Pr.	Ce.	Tr.	Coe.
1	MJ.	Masc.	Biancani Delaville	Hyposulfite	10 %	Rp.	89 %
2	GJ.	Fem.	»	»	»	Rn	58 %
3	GJ.	»	»	Glucose	50 %	Rsp	72 %
4	GL.	Masc.	»	Hyposulfite	20 %	Rp	92 %
5	GL.	»	»	»	»	Rp.	89 %

(1) Nous employons les abréviations suivantes :

N° = numéro.

Su = sujet.

TABEAU II

N°	Su.	Se.	App.	Pr.	Cc.	Tr.	Coe.
1	MJ	Masc.	Gauchard	Hyposulfite	30 %	Rp	93 %
2	»	»	»	»	»	»	94 %
3	»	»	»	»	»	Rn	89 %
4	»	»	»	»	»	»	85 %
5	GL	Masc.	Biancani Delaville	Hyposulfite	30 %	Rp	93 %
6	»	»	»	»	»	»	92 %
7	»	»	»	»	»	Rsp	87 %
8	»	»	»	»	»	»	86 %
9	MJ	Masc.	colonne de rectificat. à pression forte	»	90 %	Rn	72 %
10	GJ	Fem.	»	»	5 %	Rsp	79 %
11	MJ	Masc.	colonne de rectificat. à pression faible	»	30 %	Rp	92 %
12	MJ	Masc.	Biancani Delaville	Adrénaline	2 %	Rp	90 %
13	GJ	Fem.	»	Hyposulfite	10 %	Rn	88 %

Se = sexe.

App = appareillage utilisé.

Pr = produit employé.

Cc = concentration de la solution.

Tr = type de respiration.

Rn = respiration normale.

Rsp = respiration semi-profonde.

Rp = respiration profonde.

Coe = coefficient de fixation aéro-gène.

Dans une deuxième série d'expériences nous avons modifié la technique expérimentale, et remplacé le procédé du ballon par la respiration directe de l'aérosol au sortir de l'appareil, pendant un temps court (de bonnes conditions physiologiques auraient demandé un débit-minute de plus de 15 litres d'aérosols; or l'appareillage de Biancani-Delaville ne débite que 7,5 litres à la minute; l'appareillage Gauchard débite 12,5 litres; la colonne de rectification à pression forte 17 litres; et la colonne de rectification à pression faible 12 litres).

Les résultats que nous avons obtenus dans ces conditions sont groupés dans le tableau II, page 96.

La lecture de ces résultats nous montre que le coefficient de fixation aérogène est beaucoup plus élevé qu'on ne pourrait le penser en ne tenant compte que de l'aspect du micro-brouillard rejeté par l'expiration. Il oscille entre 58 et 94 %. La valeur très élevée de ces chiffres n'a pas manqué de nous surprendre, et nous ne nous sommes résolu à les mentionner ici qu'après avoir noté leur relative constance.

Nous avons procédé à une contre-épreuve pour l'expérience n° 13 du tableau II en déterminant la valeur de la fraction retenue dans la bouche et l'arrière bouche du sujet par un lavage de bouche et un gargarisme à l'eau distillée. La quantité dosée dans ces conditions était de 2,232 mg. ce qui représente 33 % de la quantité totale inspirée. On constate donc que pour 100 % des aérosols inhalés dans cette expérience, 12 % sont rejetés par l'expiration et 88 % sont retenus par le sujet; mais 33 % de cette fraction retenue se déposent dans la bouche et 55 % se partagent les voies aériennes, l'œsophage, et l'estomac. Mais ce dernier facteur comprend également la somme des erreurs qui ont pu se glisser dans les déterminations (air absorbé par le sujet en même temps que l'aérosol; air retenu dans les poumons après l'expiration

forcée du début et de la fin de l'expérience). Si nous admettons une valeur arbitraire de 10 % pour l'ensemble de ces causes d'erreur (en calculant les limites d'erreur probables), on peut résumer ces résultats dans le tableau suivant :

Sur 100 % d'aérosols inhalés :

1°) 22 % sont rejetés (12 % retrouvés; 10 % coefficient d'erreur);

2°) 78 % sont retenus (coefficient de fixation aérogène) dont :

a) 33 % sont arrêtés dans la bouche et l'arrière bouche (1);

b) 45 % sont distribués dans les voies aériennes, l'œsophage et l'estomac.

Ces résultats nous renseignent non seulement sur le coefficient de fixation aérogène (qui est très élevé avec les appareillages que nous avons utilisés), mais encore sur le coefficient de pénétration transpulmonaire. La valeur de ce dernier est assez comparable aux chiffres obtenus par YANITSKY et TCHIJEVSKY qui montrent un arrêt de 45 % des particules dans la bouche, le larynx et la trachée, alors que 14 à 40 % des particules gagnent l'alvéole.

Les chiffres indiqués dans les tableaux I et II doivent être interprétés comme nous venons de le faire, c'est-à-dire en tenant compte de l'importante fraction retenue dans la bouche (la fraction stomacale n'a pas été déterminée par la pratique du tubage gastrique), et en faisant intervenir un facteur d'erreur au moins égal à 10 %).

Ces correctifs étant effectués, nous pouvons constater que le coefficient de fixation aérogène ne varie pas sen-

(1) Une partie de cette fraction subit probablement une résorption per-linguale.

siblement lorsque la concentration de la solution mère varie.

Mais il est plus élevé pour une respiration profonde que pour une respiration normale. Ainsi, dans les expériences n° 1 à 4 du tableau 2 de la page 96, l'augmentation du coefficient de fixation aérogène résultant du passage de la respiration normale à la respiration profonde a été de :

$$94 - 98 = 5 \%$$

$$93 - 85 = 5 \%$$

De même, l'augmentation de ce coefficient chez un autre sujet, en utilisant un autre appareillage a été de (expériences n° 5 à 8 du tableau 2 de la page 96) :

$$94 - 89 = 5 \%$$

$$93 - 85 = 8 \%$$

Cette constatation mérite d'être comparée aux observations relatives au coefficient de ventilation pulmonaire de Gréhant. La quantité d'air pur qui pénètre dans le poumon, utilisée en partie seulement par la masse gazeuse intra-pulmonaire, détermine un coefficient de ventilation pulmonaire plus élevé pour une forte inspiration que pour deux ou plusieurs inspirations plus faibles apportant cependant le même volume d'air.

Il y a tout lieu d'admettre que l'augmentation du coefficient de fixation aérogène résultant du passage de la respiration normale à la respiration profonde, s'inscrit en bien dans la fraction vraiment efficace de l'aérosol inhalé parce qu'elle ne dépend que de la ventilation pulmonaire et non des différents obstacles rencontrés dans le tractus respiratoire. Cette fraction efficace de l'aérosol inhalé n'est autre que le coefficient de pénétration transpulmonaire. Si nous reprenons les résultats précédents, nous pouvons schématiser ainsi la répartition de l'aérosol inhalé par un sujet :

Sur 100 % d'aérosols inhalés :

Si le sujet respire normalement	Si le sujet respire profondément
1°) 25 % sont rejetés	1°) 20 % sont rejetés
2°) 75 % sont retenus (1)	2°) 80 % sont retenus (1)
dont :	dont :
35 % par la bouche	35 % par la bouche
40 % par les poumons (2)	45 % par les poumons (2)

La respiration profonde entraîne donc une élévation
du coefficient de pénétration transpulmonaire de : $\frac{6}{40} =$
0,15, soit 15 % de sa valeur. *L'administration des aérosols
gagne donc environ 15 % de son efficacité transpulmo-
naire en faisant appel à une respiration profonde.*

Remarquons enfin que la fraction qui gagne les voies
aériennes est probablement une fraction efficace quelle
que soit la distribution endo-trachéale, endo-bronchique
ou intra-alvéolaire des particules restantes. Les travaux
de SIMOND, sur la rapidité de l'absorption endo-trachéale
comparée à l'absorption intra-veineuse, nous en apportent
une preuve. Cet auteur constate, en effet, que 0,0015 g.
par kg. d'animal de nitrate de strychnine détermine un
accès caractéristique chez le lapin en quatre secondes par
la voie intra-veineuse et en cinq secondes seulement par
la voie endo-trachéale.

(1) Coefficient de fixation aérogène.

(2) Coefficient de pénétration transpulmonaire.

CONCLUSIONS

En abordant l'étude des aérosols, nous nous étions donné pour tâche d'élucider un certain nombre de problèmes cliniques et expérimentaux soulevés par leur administration. Mais nous nous sommes rapidement aperçu que ces problèmes ne pouvaient recevoir une solution satisfaisante que dans la mesure où l'on peut disposer d'un principe de dosage systématique qui permette de provoquer, de diriger et d'interpréter les différentes investigations nécessaires à l'étude de la thérapeutique transpulmonaire.

Aussi bien nous sommes-nous bornés, dans ce travail, à l'étude du dosage des aérosols, malgré les innombrables difficultés que soulève cette question.

L'examen des travaux antérieurs réalisés sur ce sujet que nous avons pu consulter, est loin de constituer un tableau exhaustif de toutes les publications parues. Il nous a cependant permis de relever un certain nombre de remarques particulières et de formuler quelques principes plus généraux.

L'examen des différents systèmes de dosage nous a conduit à proposer un principe de dosage électro statique des aérosols, de technique relativement simple et qui peut permettre une étude systématique des dispersats médicamenteux en s'aidant des techniques histologiques, chimiques, physiques, biologiques ou cliniques déjà en usage dans diverses disciplines scientifiques.

Ces deux examens nous ont essentiellement permis de mettre en relief les points suivants :

1°) La voie nasale constitue une barrière importante à la pénétration des particules d'un dispersat dans les voies aériennes.

2°) La position du sujet en expérience ne modifie pas le coefficient de fixation aérogène.

3°) L'administration d'aérosols pendant une durée courte n'agit que sur les territoires broncho-pulmonaires sans entraîner de réactions secondaires, avec l'emploi des substances sympathico ou vagomimétiques.

4°) L'administration prolongée d'aérosols détermine une perfusion intra-artérielle sans réaliser une concentration croissante en fonction du temps au niveau du parenchyme pulmonaire.

5°) Certains médicaments peuvent déterminer une action biphasique, selon la durée de leur pénétration par voie aérogène dans l'organisme.

6°) Les cristalloïdes dialysent au niveau de l'alvéole; les colloïdes semblent précipiter sur sa paroi.

7°) Loi de la dimension des particules : si la dimension des particules d'un aérosol augmente, le coefficient de fixation aérogène s'élève, et le coefficient de pénétration transpulmonaire s'abaisse. Et inversement, si la dimension des particules d'un aérosol diminue, le coefficient de fixation aérogène s'abaisse et le coefficient de pénétration transpulmonaire s'élève. Ces coefficients s'élèvent ou s'abaissent en valeur relative de l'un par rapport à l'autre.

8°) Le débit d'un générateur d'aérosol est constant, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

9°) Le volume d'aérosol débité est directement proportionnel au temps de fonctionnement du générateur,

lorsque la pression du compresseur ne varie pas. Il n'est pas influencé par la concentration de la solution médicamenteuse employée. Mais il peut être modifié par la nature du véhicule dans certains cas.

10°) La concentration d'un aérosol est constante en fonction du temps pour une même concentration de la solution médicamenteuse, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

11°) La concentration d'un aérosol est directement proportionnelle à la concentration de la solution médicamenteuse, lorsque la pression du compresseur ne varie pas.

12°) La valeur absolue de la concentration d'un aérosol varie avec la nature chimique de la substance active employée pour une même concentration des différentes solutions médicamenteuses, lorsque la pression du compresseur ne varie pas; (influences possibles du poids moléculaire et de l'état électrolytique de la substance employée).

13°) L'étude de la stabilité des aérosols montre que tout système de réservoir entraîne une perte de substance active qui équivaut aux deux tiers environ de la quantité dispersée. Le tiers restant de la substance active présente une stabilité telle que moins de cinq pour cent des particules se dépose toutes les quinze minutes. La nature de la substance employée ne modifie pas la stabilité de l'aérosol. Au contraire, la concentration de la solution utilisée joue un rôle dans la stabilité de l'aérosol. L'augmentation de la concentration de la solution médicamenteuse employée donne un accroissement de stabilité relativement faible qui ne mérite pas d'être retenu dans l'administration d'un micro-brouillard en thérapeutique. Le déficit des deux tiers des particules commande la suppression des ballons et des systèmes de

réservoir, et montre l'intérêt de l'inhalation directe du micro-brouillard au sortir de l'appareil.

14°) Tout appareillage bien conçu doit permettre l'inhalation directe du micro-brouillard, ce qui demande un débit minimum de 15 litres à la minute; le débit optimum serait de 20 litres environ; (cette condition ne s'applique pas au procédé de la chambre d'inhalation).

15°) La répartition des particules d'un aérosol inhalé par un sujet peut se schématiser ainsi, lorsque le sujet respire normalement : sur 100 % d'aérosols inhalés, 25 % sont rejetés par l'expiration et 75 % sont retenus par le sujet dont 35 % par la bouche et 40 % par les poumons.

16°) L'administration des aérosols gagne environ 15 % de son efficacité transpulmonaire en faisant appel à une respiration profonde.

17°) L'efficacité de la thérapeutique transpulmonaire est d'autant plus grande que le sujet est plus petit par rapport à sa surface et à son poids, ce qui peut conduire à des applications de cette thérapeutique en pédiatrie.

Qu'on veuille bien nous permettre de présenter ces données, non comme des formules impératives, mais comme un pont provisoire jeté sur une foule énorme de faits inexplorés.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président :
LOEPER

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

ALPERT. — Expériences d'inhalation sér le lapin. (Hamburg Diss., 1939, 6 p., in *Ber. ges. Physiol*, 1941, 206, 123).

ANTHONY. — L'adrénalinothérapie. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, 148, 93).

BATTA. — Les aérosols. (*Journées Pharmaceutiques de Défense Passive*). (*J. Pharm.*, Belgique 1939, 833, n° 42 du 15 oct.).

BECART. — Nouvel appareillage pour la dispersion des liquides antiseptiques sous forme d'aérosols. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, 159, n° 6, séance du 1^{er} octobre 1940).

BIANCANI (E. et H.). — Les voies respiratoires en thérapeutique; action des micro-brouillards. (*Arch. Hospital*, 1941, 635, séance du 1^{er} oct. 1941 de la *Soc. méd.-chir. des Hôp. libres*).

BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (G.-M.). — Introduction de substances médicamenteuses dans l'organisme par la voie pulmonaire. (*Bull. Ac. Méd.*, 1937, n° 4, séance du 26 janvier 1937).

— Essai de thérapeutique transpulmonaire. (*Bull. Ac. Méd.*, 1939, 121, 663, séance du 9 mai 1939).

— Les micro-brouillards. (*Paris Méd.*, 1939, 498, n° 23 du 10 juin).

— Les micro-brouillards artificiels et la thérapeutique transpulmonaire. (*Presse Méd.*, 1941, 6).

- Présentation d'un appareil générateur de micro-brouillards. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 203).
- BIANCANI (E.-H.), DELAVILLE et ROUSSEL. — Les micro-brouillards et le poulmon. (*Paris Méd.*, 1941, 325).
- BIANCANI (E. et H.) et ROUSSEL (P.). — Les micro-brouillards dans les affections broncho-pulmonaires. (*Bull. Ac. Méd.*, 1940, 457).
- Les micro-brouillards dans le traitement des affections broncho-pulmonaires. (*L'Hôpital*, 1941, mai).
- BINET et BOCHET. — Etude sur l'absorption par les voies respiratoires de solutions médicamenteuses administrées en fines pulvérisations. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 57, 281).
- BINET et BRUSTEIN (M.). — Bronchospasme et broncho relâchement obtenus en partant de la voie aérienne. (*Presse Méd.*, 1940, 348).
- BRUERE (P.). — Production d'aérosols à micelles liquides pour thérapeutique transpulmonaire. (*Presse Méd.*, 1943, 330, *Sté thérapeutique*, 10 mars 1943).
- Production d'aérosols à micelles liquides pour thérapeutique transpulmonaire. (*L'Hôpital* 1943, 72 (*Sté thérapeutique*, 10 mars 1943).
- CAMPS (P.-W.-L.). — Inhalation treatment of asthma. (*Guy's Hosp. Rep.*, 1929, 79, 496).
- CATTIER. — Les Aérosols de la nature et les Aérosols de laboratoire. (*Presse therm. et climat*, 1941, avril).
- CLAUDE. — Asthme et Anaphylaxie. Etude clinique et expérimentale. Nancy. (*Thèse Méd.*, 1921-22).
- CLAUDE (M.-F.). — Danger des pulvérisations d'adrénaline chez certains asthmatiques. (*Presse Méd.*, 1941, 12-15 mars).
- CRUICKSHANK (R.) et MUIR (C.). — Air-bane streptococcal infection following influenza. (*Lancet*, 1940 (I), 1155).

DAUTREBANDE (L.) et PHILIPPOT. — Crise d'asthme expérimental par aérosols de carbaminoyl-choline chez l'homme traitée par dispersat de phénylamino-propane; étude de l'action sur la respiration de ces substances par la détermination du volume respiratoire utile. (*Presse Méd.*, 1941, 942).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.) et CHARLIER (R.). — Action sur le système cardio-vasculaire des aérosols de substances dites sympathicomimétiques. (*Presse Méd.*, 1942, 446).

— Action cardio-vasculaire des aérosols de F. 933, d'ouabaïne, de caféïne et de nitrite sodique. (*Presse Méd.*, 1942, 463).

— Aérosols médicamenteux. Nouvelle démonstration de leur action générale. Etude expérimentale des Aérosols de carbaminocholine et d'atropine. (*Presse Méd.*, 1942, 398).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.), DUMOULIN (E.) et NOGAREDE (F.). — Etude des aérosols médicamenteux chez l'homme. (*Presse Méd.*, 1941, 1081).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.) et DUMOULIN (Ed.). — Aérosols médicamenteux; essais de traitement des états asthmatiformes par aérosols de substances pneumodilatatrices et autovaccins. (*Presse Méd.*, 1942, 566).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.), NOGAREDE (F.) et DUMOULIN (E.). — Etude expérimentale chez l'homme et le chien des aérosols médicamenteux, pénétration dans l'économie et action générale des substances pharmacodynamiques introduites par voie intra-artérielle transpulmonaire. (*Presse Méd.*, 1941, 234).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), DUMOULIN (E.) et NOGAREDE. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1941, 66, 336).

— *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1942, 68, 117).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), NOGAREDE et CHARLIER (R.). — Production d'aérosols médicamenteux. Possibilités d'applications thérapeutiques. (*Bull. Ac. Méd.*, 1940, 123, 379).

DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.) et STALPORT (J.). — Aérosols mé-

dicamenteux, étude par pneumographie volumétrique de diverses substances pharmacodynamiques et toxiques. (*Presse Méd.*, 1942, 769).

DAUTREBANDE (L.) et STALPORT (J.). — Aérosols médicamenteux. Essai de dosage biologique du pouvoir pneumo-dilatateur des substances ortho-sympathicomimétiques chez l'homme. (*Presse Méd.*, 1943, 322).

DENIER (A.). — Les variations du pH du sang au cours de l'aé-
roionisation négative. (*Soc. Franç. d'Electrothérapie et de Radiologie*, 1936, 161).

DOGNON (A.) et PIFFAULT (C.). — Etude de quelques caractéristiques d'un flux d'ions gazeux. (*Soc. Franç. d'Electrothérapie et de Radiologie*, 1937, décembre).

EMMERICH (R.). — Kann in Inhalationen bei richtigem Betrieb eine grössere Menge zerstäubter Flüssigkeit in die Lungen gelangen ? (*Münch. med. Woch.*, 1902, 1610).

EMMERICH (R.) et GERLACH (V.). — Die Leistung des Wasmuth'schen Inhalations Apparates. (*Münch. med. Woch.*, 1901, n° 52).

EPHRAIM (A.). — Über Endobronchiale Therapie, besonders bei der chronischen Bronchitis und beim bronchialen Asthma. (*Verhndl. deutsch. Kongr. inn. Med.*, 1910, 27, 786).

— Über endobronchiale Therapie. (*Berl. Klin. Woch.*, 1910, 1317).

— Über die Wirkung des Adrenalin beim Asthma und bei der chronischen Bronchitis. (*Deutsch. Med. Woch.*, 1912, 1453).

GALGIANI (J.), PROESCHER (V.), DOCK, TANTER. — Local and Systematic effects from inhalation of strong solution of epinephrine. (*Am. J. med. Ass.*, 1939, 122, 1929).

GANSLEN. — L'inhalation d'insuline. (*Klin. Woch.* 1925, (1), 71).

GRAESER (J.-B.). — Inhalation therapy of bronchial asthma. (*Am. J. med. Ass.*, 1939, 112, 1223).

GRAESER (J.-B.) et ROWE (A.-H.). — Inhalation of Epinephrine for the relief of asthmatic symptome. (*J. Allergy*, 1935, 6, 415).

— Inhalation of Epinephrine hydrochloride for relief of asthma in children. (*Am. J. Dis. Child.*, 1936, 52, 92).

HEUBNER. — Uber Inhalations-Apparate. (*Klin. Woch.*, 1925, 2099).

HEUBNER, DE JONGH et LAQUEUR. — *Klin. Woch.*, 1924, 2342).

HEYRING. — *Berl. Klin. Woch.*, 1906, 323.

KONZETT. — Neues zur Asthmatherapie. (*Klin. Woch.*, 1940, 1303).

KONZETT. — Neue broncholytisch hochwirksame Körper der Adrenalinreihe. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, 197, 27).

KONZETT. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, 197, 41.

KOURILSKY (R.), BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE. — L'action thérapeutique des micro-brouillards. Effet de l'insuline introduite par cette voie chez les diabétiques. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 200).

KREMER (W.). — De resultaten der behandeling van asthma-bronchiale in allergeenvrije Kamers. Groningue, (*Thèse Méd.*, 1925, n° 5).

LAGEDER (K.). — Untersuchungen über den Einfluss inhalierter Adrenaline auf die Lungenventilation beim Asthma bronchiale und über dessénallgemeine Einwirkung. (*Beitr. Klin. Tuberk.*, 1933, 83, 605).

LASSABLIERE (P.), UZAN (M.) et MONNET (A.). — Quelques modifications physiologiques provoquées chez l'animal par des atmosphères artificiellement ionisées. (*Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1937-1938, n° 7).

LEGROS (J.). — Essai de traitement des porteurs de germes diphtériques par aérosols de sulfapyridine. (*Presse Méd.*, 1943, 332).

LELIEVRE (J.). — De l'utilisation des aérosols en hygiène et en thérapeutique. (*Paris Thèse Méd.*, 1939).

- LEMAIRE, NITTI (A.) et COTTET (J.). — Le traitement de la pneumonie expérimentale de la souris par les aérosols sulfamidés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1941 (14 juin)).
- LEVENT (R.). — Pollution atmosphérique; aérosols microbiens. (*Gaz. des Hôp.*, 1938, 913).
- LOEPER et COBET. — L'asthme traumatique. (*Progr. Méd.*, 1917).
- MATZGER (E.). — Epinephrine by inhalation for relief of attacks of bronchial asthma. (*California West, med.*, 1935, 43, 226)..
- MINET (J.). — Micro-brouillards. (*L'écho Méd. du Nord*, 1941, N° 12).
- MÜLLER. — La signification scientifique et technique des Aérosols. (*Chem. Zeit.*, 1940, 1958).
- MUSZKAT. — Praxis der Inhalationstherapie. (*Klin. Woch.*, 1925, (I), 1072).
- NIELSEN (N.-A.). — Treatment of asthmatic attacks by inhalation of adrenaline. (*The Lancet*, 2, 848).
- NICOLAS (B.). — Contribution à l'étude des rapports existants entre l'asthme et l'ionisation de l'atmosphère. (*Lyon Thèse Méd.*, 1938-1939, n° 173).
- OTOKIKO. — Beeinflussung des Blutzuckergehaltes durch die Inhalation einiger inkretorischer Organpräparate. (*Acta dermat. Kyoto*, 1938, 31-75, 80).
- *Ber. ges. Biolog.*, 1939, 331.
- L'ASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC et HUGO (Mme A.), HOLTZER. — L'Anaphylaxie humaine et expérimentale.
- PECHER (V.). — Quelques problèmes d'actualité posés par la silicose pulmonaire. (*Presse Méd.*, 1942, 246).
- POLICARD (A.). — L'aluminium métallique comme antidote de la silice dans les cellules et les tissus. (*Presse Méd.*, 1941, 1033).
- PORAS. — Asthma bronchialis Behandlung. (*Schweiz. med. Woch.*, 1932, 26, 283).

POUTEAU (S.). — Les Aérosols médicamenteux. (*Paris, Thèse Méd.*, 1942).

POUTEAU (S.). — Les Aérosols médicamenteux. (*Thèse Paris*, in : *Gaz. Hôp.*, 1942, 302).

PRAUSNITZ-KUSTNER. — Rapports présentés au 1^{er} Congrès International de l'Asthme. Mont-Dore, 1932, 368.

PRESSAT (Cl.). — Etude sur les accidents groupés chez les tuberculeux pulmonaires et leurs relations avec les conditions atmosphériques. (*Paris Méd.*, 1935, n° 60).

PULVERTAFT (R.-J.V.), LEMON (G.-C.) et WALKER (J.-W.). — Atmospheric and surface sterilisation by aerosols. (*Lancet*, I, 1939, 443).

RICHARDS (D.-W), BARACH (A.) et CROMWELL. — Use of vaporised broncho-dilatator solutions in asthma and emphysema. Continuous inhalation methods for severe asthmatic states. (*Am. J. Med. Sc.*, 1940, 199, 225).

SACHSE. — Lokale Behandlung und parentale Medikamentenzufuhr durch Inhalation von Glycirenan mit dem Electro-Atmos. (*Med. Klin.*, 1926, 22 777).

SANTA (N.) et VEIL (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 1172.

SETO. — *Folia pharmacol. Japon*, 1928, I, 309

SPOTO (P.). — Penetrazione dei liquidi nebulizzati nelle vie respiratorie profonde. (*Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1930, 39, 263).

— Ricerche qualitative et quantitative sulla penetrazione nel polmone di farmaci nebulizzati. (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1930, vol. V, 815).

— Nuove ricerche quantitative sulla penetrazione e distribuzione nei polmoni dei farmaci nebulizzati. (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1931, Vol. VI, 287).

— Ricerche intorno al peso in sostanza secca dei lobi e dei polmoni del cane. (*Comunicazione alla Soc. Ital. di*

Anatomia Umana nel III Convegno — Palermo — Ottobre 1931).

- Ripartizione nei lobi polmonari dei liquidi nebulizzati. (*Arch. intern. Pharmacodyn.*, 42, 87).

TCHLJEVSKY (A.-L.). — Trait. de l'asthme bronchique par les aérations artificiels. (*Acta Med. scand.*, 1939, CII, 396).

- Applications thérapeutiques de l'aéronionisation négative artificielle. (*Rev. Hippocr.*, 1938).

- On the production of highly active medicinal electrical substances for purposes of inhalation. (*Acta med. scand.*, 91, 357).

- L'ionisation artificielle de l'air comme facteur thérapeutique. (*Soc. d'Electrothérapie et de Radiologie.*, 1936, Oct.).

- Influence de l'inspiration d'air ionisé négativement ou positivement sur le pH du sang. (*J. Physiol. Path.*, 1937, 35, n° 2).

- Sur la modification du potentiel électrocinétique des particule des solutions colloïdales organiques et inorganiques moyennant la méthode du flux ionique unipolaire, et sur la possibilité de stabiliser artificiellement les colloïdes du plasma sanguin in vitro. (*Acta med. scand.*, 1938, Vol. 44, fasc. 4).

- Action d'un flux aéroioniqué sur les poussières et la microflore de l'air. (*Acta med. scand.*, 1941, 106, 129).

- Micro-brouillards. (*Siècle Méd.*, 1941, I).

TCHLJEVSKY (A.-L.) et VASSILIEV (L.-L.). — La théorie de l'électroéchange organique. L'action physiologique de l'ionisation artificielle de l'air, et certains problèmes qui en dérivent. (*Pathol. Comp. d'Hyg. gén.*, 1934, juillet-août, n° 454).

THIERS (H.), PELLERAT (J.), MARAI et MARTIN. — Les aérosols médicamenteux et en particulier les aérosols sulfamidés. (*Com. Soc. Méd. Hôp. Lyon*, in *Lyon méd.*, 1943, 257).

TIFFENEAU (R.). — L'administration des médicaments par la voie pulmonaire. (*Paris Méd.*, 1941, 367).

— Action des aérosols d'adrénaline sur la pression artérielle du chien. Evaluation du taux de pénétration transpulmonaire de l'adrénaline. (*Bull. Ac. Méd.*, 1941, 125, 398; séance des 16 et 23 décembre 1941).

— Le traitement de l'asthme par les aérosols broncho-dilatateurs. (*Paris Méd.*, 1943 (20 février)).

— L'emploi des aérosols en thérapeutique thermique. (*Paris Méd.*, 1943, 137).

TRILLAT (A.). — Les aérosols microbiens; applications. (*Bull. Ac. Méd.*, 1938, 119, n° 2, séance du 11 janvier 1938).

— Aérosols microbiens (historique) et leur rôle dans la contagion et sur leur stérilisation. (*Soc. Pathol. in Path. Comp. d'Hyg. gén.*, 1939, 292).

— A propos de la médication transpulmonaire par voie aérienne (*Bull. Ac. Méd.*, 1939, 882; séance du 27 juin 1939).

TRILLAT (R.). — Sur le mécanisme de transmission des maladies transmissibles par l'air et sur les aérosols microbiens. (*Arch. Inst. Past.*, Tunis, in : *Bull. Inst. Past.*, 1943, 41, 97).

TROISIER (J.), LE METTETIER (J.) et Mlle SIFFERLEN (J.). — Production des Aérosols médicamenteux. (*Soc. Méd. Paris*; in : *Les Echos méd.*, 1940, 20).

— Les brouillards thérapeutiques. (*L'Inform. méd.*, 1940, n° 778).

— Micro-brouillards. (*Siècle Méd.*, 1941, I, n° 321).

— La vaccination anti-tuberculeuse par les voies respiratoires; aérosols et brouillards de B. C. G. (*Assoc. Microbiol. Langue Franç.*; in : *Presse Méd.*, 1943, 439).

TULOU. — Exploration de la fonction respiratoire. Paris, (*Thèse Méd.*, 1943).

TWORT (C.-C.), BAKER (A.-H.), FINN (S.-R.) et POWEL (E.-O.) —

Desinfection of closed atmospheres with germicidal aerosols (*J. Myg.*, 1940, 253).

VELU (H.) et GUILLOT (G.). — Les aérosols microbiens. (*Maroc Méd.*, 1942, 253).

— Les aérosols microbiens. Simple essai sur la bactériologie de l'air. (*Bull. de l'Inst. Past.*, 1943, 41, 97).

VLES (F.). — Recherches sur le comportement d'organismes dans certaines conditions de connexions électriques avec le sol. Introduction à l'étude biologique de la déperdition atmosphérique. (*Arch. Biol.*, 1930, VIII, 182).

VLES (F.) et DE COULON (A.). — Observations sur les différences de réceptibilité pour certains cancers en parallèle avec la connexion des organismes au sol. (*Arch. Phys. Biol.*, 1930, VIII, 282).

WATADA. — The effects of inhalation of nebulized drugs. 1) The permeation of the lungs by some metal compounds; 2) the effects of solution of various concentrations of atropine, pilocarpine, strychnine; 3) the change of blood pressure produced by inhalation of nebulized adrenaline and similar drugs. (*Acta Scholae Med.*, Kyoto; 1932, 15, 146).

ZUELZER. — Die Behandlung akuter Katarrhe der oberen Luftwege durch Inhalation von Ubernierenpräparaten. (*Berlin. Klin. Woch.*, 48, 285).

TABLE DES MATIERES

	PAGES
AVANT-PROPOS. — Aperçu historique	13
INTRODUCTION. — Le dosage des aérosols. Position du problème	17
CHAPITRE I. — Dosages biologiques réalisés dans des travaux antérieurs	21
CHAPITRE II. — Dosages chimiques réalisés dans des travaux antérieurs. (Répartition pondérale des aérosols dans le parenchyme pulmonaire et dans d'autres organes.)	27
CHAPITRE III. — Déterminations dans des travaux antérieurs des caractéristiques des appareillages et du rendement.	35
CHAPITRE IV. — Comparaison des résultats exposés dans les travaux antérieurs. Dédutions théoriques	39
CHAPITRE V. — Etude des divers systèmes de dosage	49
CHAPITRE VI. — Exposé des résultats obtenus. — Etalonnage des appareils	59
CHAPITRE VII. — Exposé des résultats obtenus. Stabilité des aérosols	81
CHAPITRE VIII. — Exposé des résultats obtenus. Coefficient de fixation aérogène. Coefficient de pénétration transpulmonaire	89
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	105
TABLE DES ILLUSTRATIONS	116

TABLE DES ILLUSTRATIONS

	PAGES
Figure 1. — Répartition pondérale des sulfamides dans divers organes chez le rat	31
Figure 2. — Répartition pondérale des sulfamides dans divers organes chez le rat	32
Figure 3. — Répartition pondérale des sulfamides dans divers organes chez la souris	34
Figure 4. — Doseurs électrostatiques	55
Figure 5. — Electrode axiale	56
Figure 6. — Technique d'un dosage électrostatique des aéro- sols	60
Figure 7. — Variations de la concentration d'un aérosol	69
Figure 8. — Dosage des protéines du sérum	75
Figure 9. — Etude de la stabilité des aérosols	83
Figure 10. — Influence de la concentration de la solution em- ployée sur la stabilité de l'aérosol obtenu	85
Figure 11. — Détermination du coefficient de fixation aéro- gène	91